

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei akutgeriatrischen Patienten



seit 1558

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der

Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Anne Welzel

geboren am 24.12.1981 in Neuhaus am Rennweg

Gutachter:

- 1. PD Dr. Marion Hippus, Jena**
- 2. Prof. Dr. Winfried Meißner, Jena**
- 3. Prof. Dr. Martin Wehling, Mannheim**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.09.2013

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Grundlagen	2
1.1.1. Alterung und Alter.....	2
1.1.2. Geriatrie.....	8
1.1.3. Polymedikation.....	9
1.1.4. Strategien zur Vermeidung von Polymedikation.....	9
1.1.5. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	10
1.1.6. Bestimmungen und Strategien zur Erfassung und Vermeidung von UAW	11
2. Zielstellung.....	14
3. Material und Methodik.....	15
3.1. Auswahl und Beurteilung der UAW	15
3.1.1. Detektion der UAW.....	15
3.1.2. Zeitliche Einordnung der UAW	16
3.1.3. Risikobewertung von Arzneimitteln und Kausalitätsanalyse.....	16
3.2. Durchführung	16
3.2.1. Dokumentation der UAW.....	16
3.2.2. Dokumentation patientenspezifischer Daten	17
3.2.3. Dokumentation medikamentöser Verordnungen im Verlauf	17
3.2.4. Einteilung der Medikamente	18
3.2.5. Einteilung in Leit- und Begleit-UAW	18
3.2.6. Klinische Relevanz.....	18
3.2.7. Gruppeneinteilung der UAW	19
4. Ergebnisse	20
4.1. Population.....	20
4.1.1. Alter und Geschlecht	20
4.1.2. Anzahl und Art der Vorerkrankungen	20

4.1.3. Häufigkeit von Stürzen.....	22
4.2. Analyse der Medikation in der Population.....	23
4.2.1. Anzahl der Medikamente pro Patient.....	23
4.2.2. Anzahl der Medikamente pro Patient in Gruppen.....	23
4.2.3. Darstellung der häufigsten Medikamente/Medikamentengruppen bei stationärer Aufnahme und zum Zeitpunkt der Entlassung.....	24
4.2.4. Verhältnis der Medikamente nach ATC.....	26
4.2.5. Verordnungen begrenzt auf den stationären Aufenthalt.....	27
4.2.6. Neuverordnungen über den Entlassungszeitpunkt hinaus.....	27
4.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	28
4.3.1. Häufigkeiten der UAW nach betroffenem Organsystem.....	28
4.3.2. Verhältnis von Leit-UAW und Gesamt-UAW.....	29
4.3.3. Kardiovaskuläre UAW.....	30
4.3.3.1. Hypotonie.....	30
4.3.3.2. Herzrhythmusstörungen.....	39
4.3.3.3. Kardiale Dekompensation.....	41
4.3.4. Gastrointestinale UAW.....	43
4.3.5. Endokrin-metabolische UAW.....	49
4.3.5.1. Hypoglykämie.....	49
4.3.5.2. Hyperglykämie.....	51
4.3.5.3 Störungen des Wasser-Elektrolythaushaltes und der renalen Funktion.....	52
4.3.5.4. Hypokaliämie.....	56
4.3.5.5. Hyponatriämie.....	57
4.3.5.6. Hyperkaliämie.....	59
4.3.5.7. Exsikkose.....	60
4.3.5.8. Nierenfunktionsverschlechterung.....	61
4.3.6. Hämatologisch-lymphatische UAW.....	62
4.3.6.1. Blutungen.....	62

4.3.6.2. Leukozytopenie	66
4.3.7. Neurologische UAW	67
4.4. Übersicht UAW-Gruppen.....	69
4.4.1. Anzahl der UAW pro Patient	70
4.4.2. UAW-bedingte Hospitalisierung	70
4.4.3. Stationäre Verweildauer der Patienten	71
4.4.4. Klinische Relevanz.....	71
5. Diskussion	72
5.1. Population.....	75
5.1.1. Alter und Geschlecht	76
5.1.2. Anzahl und Art der Vorerkrankungen	76
5.1.3. Häufigkeit von Stürzen.....	77
5.2. Analyse der Medikation	77
5.2.1. Anzahl und Art der Medikamentenanwendungen	77
5.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	79
5.3.1. Inzidenz	79
5.3.2. Verhältnis von Leit-UAW und Gesamt-UAW	79
5.3.3. Kardiovaskuläre UAW	80
5.3.3.1. Hypotonie	80
5.3.3.2. Herzrhythmusstörungen	82
5.3.3.3. Kardiale Dekompensation	83
5.3.4. Gastrointestinale UAW	84
5.3.5. Endokrin-metabolische UAW	87
5.3.5.1. Hypoglykämie	87
5.3.5.2. Hyperglykämie	88
5.3.5.3. Störungen des Wasser-Elektrolythaushaltes und der renalen Funktion.....	88
5.3.6. Hämatologisch-lymphatische UAW	93
5.3.6.1. Blutungen	93

5.3.6.2. Leukozytopenie	94
5.3.7. Neurologische UAW	95
5.4.1. Anzahl der UAW pro Patient	96
5.4.2. UAW-bedingte Hospitalisierung	97
5.4.3. Stationäre Verweildauer der Patienten	97
5.4.4. Klinische Relevanz	98
5.4.5. Schlussfolgerung	98
6. Literaturverzeichnis	99
7. Anhang	110
7.1. Kausalitätsassessment nach WHO-UMC	110
7.2. Digitale Tabelle aller UAW-Patienten auf CD-ROM	111
Ehrenwörtliche Erklärung	112
Danksagung	113
Lebenslauf	114

Abkürzungsverzeichnis

AAD – Antibiotika-assoziierte Diarrhoe

ACCORD-BP – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes - Blood Pressure

ACE – Angiotensin Converting Enzyme

ADH – Antidiuretisches Hormon

ADR – Adverse Drug Reaction(s)

AH – Antihypertensivum/Antihypertensiva

ASS – Acetylsalicylsäure

AV-Block – Atrioventrikulärer Block

CDAD – *Clostridium difficile* assoziierte Diarrhoe(n)

COPD – Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

CRF – Case Report Form

FORTA – Fit For The Aged

GFR – Glomeruläre Filtrationsrate

HRST – Herzrhythmusstörung

HYVET – Hypertension In The Very Elderly Trial

INN – International Non-Proprietary Name (Internationaler Freiname)

INR – International Normalized Ratio

KHK – Koronare Herzkrankheit

NNT – Number needed to treat

NRPZ – Netzwerk regionaler Pharmakovigilanzzentren

NSAR – Nichtsteroidales Antirheumatikum

OAD – Orales Antidiabetikum

OTC – Over The Counter

PIM – Potenziell inadäquate Medikation

PPI – Protonenpumpeninhibitor

RAAS – Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

SIAD – Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion

SSRI – Selective Serotonine Reuptake Inhibitor(s)

SVES – Supraventrikuläre Extrasystole

UAE – Unerwünschtes Arzneimittelereignis

UAW – Unerwünschte Arzneimittelwirkung(en)

VES – Ventrikuläre Extrasystole

VHF – Vorhofflimmern

ZNS – Zentralnervensystem

Zusammenfassung

Im Hinblick auf die Bevölkerungsentwicklung, den altersabhängigen Medikamentenverbrauch und die erhöhte Vulnerabilität alter Menschen gegenüber unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist die Gewährleistung der Therapiesicherheit eine bedeutende gesellschaftspolitische Aufgabe geworden. Klinische Studien an multimorbiden Patienten sind schwer durchführbar, langwierig, kostenintensiv und daher leider nach wie vor selten.

Dabei werden Patienten, Pflegekräfte, Ärzte und Apotheker fast täglich mit den positiven und negativen Effekten von Medikamentenanwendungen konfrontiert.

Mit Hilfe einer gründlichen Rekapitulation und Dokumentation des Medikationsprozesses lassen sich an vielen Stellen wichtige Informationen zur Verbesserung der Arzneimitteltherapie gewinnen. Durch ein Pilotprojekt an der Klinik für Geriatrie der Friedrich-Schiller-Universität Jena sollte ein Überblick bezüglich Art und Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei diesem speziellen Patientengut geschaffen werden, um eventuelle Problemfelder besser abzugrenzen und dies für zukünftige Therapieentscheidungen nutzen zu können. Hierzu wurden alle Krankenakten aus dem Zeitraum Januar 2008 bis März 2009 auf Hinweise zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen sowohl in Zusammenhang mit der Krankenhausaufnahme als auch während des stationären Aufenthaltes analysiert.

Mit dieser Methode konnte bei 17 % der im Mittel 81,5 Jahre alten und zu 71 % weiblichen Patienten mindestens eine UAW ermittelt werden, die bei 2,6 % zu einer Krankenhausaufnahme geführt hatte. Die Ergebnisse zeigen, dass gastrointestinale und intracranielle Blutungen übereinstimmend mit anderen Studien, in Bezug auf den Grund der Hospitalisierung, die häufigste UAW darstellen. Während des stationären Aufenthaltes dominierten Störungen des **Wasser- und Elektrolythaushaltes, Hypotonien und Diarrhoen**. Die diuretikaassoziierte Hypokaliämie war die mit Abstand häufigste Elektrolytstörung, wobei sich die klinische Relevanz eher gering darstellte bzw. schwer beurteilen ließ. Eine Besonderheit zeigte sich in der hohen Inzidenz iatrogenen Hypotonien. Nachdem lange Zeit unabhängig vom Alter der Patienten eine möglichst niedrige Blutdruckeinstellung propagiert wurde, zeichnete sich bereits im Verlauf der Untersuchung ein Umdenken in diesem Zusammenhang ab. Kardiovaskularia machten zwar den größten Anteil der Gesamtmedikation aus, hatten aber zum Zeitpunkt der Entlassung mit 10 % auch den stärksten Rückgang zu verzeichnen. Mit dem Absetzen von **Schleifen- und Thiaziddiuretika, ACE-Hemmern, Digitalisglykosiden, Calciumantagonisten und**

Nitraten lässt sich im Wesentlichen die Reduktion der Medikamentenanwendungen pro Patient von durchschnittlich 6,69 bei stationärer Aufnahme auf 5,76 bei Entlassung erklären. Relative Überdosierungen von Diuretika und Antihypertensiva waren neben der Hypotonie auch assoziiert mit bradykarder Herzrhythmusstörung, Exsikkose, Elektrolytstörung und Verschlechterung der Nierenfunktion. Knapp die Hälfte aller Patienten war von mindestens einer solchen UAW betroffen. Notwendige Anpassungen der diuretischen und antihypertensiven Medikation wurden auch gehäuft durch sekundäre Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes infolge einer Diarrhoe beobachtet. In Zusammenhang mit einer antiinfektiven Therapie erlitten 26 % der UAW-Patienten eine *Clostridium difficile* bzw. Antibiotika-assoziierte Diarrhoe. Im Vergleich zu anderen UAW waren diese mit einer signifikanten Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes verbunden. Bei 81 % der Patienten mit Diarrhoe wurde im Vorfeld der Erkrankung mehr als eine Antibiotikaklasse angewendet. Nur 5 von 31 UAW-Patienten, die eine kombinierte Antibiose erhalten hatten, entwickelten keine Diarrhoe. Damit konnte eine Risikoerhöhung durch Mehrfach- und Langzeitantibiose bestätigt werden. Außerdem schienen Fluorchinolone mit einem gehäuften Auftreten von Diarrhoen verbunden zu sein. In welchem Maße die Einnahme von Protonenpumpenhemmern das Auftreten bzw. den Verlauf von *Clostridium difficile* Infektionen beeinflusste, ließ sich aufgrund der hohen Anwendungsrate von 63 % nicht näher eingrenzen. In dem untersuchten Patientenkollektiv waren Protonenpumpenhemmer damit die am häufigsten eingenommene Wirkstoffklasse.

Insgesamt handelte es sich um ein Spektrum bekannter UAW unter häufig angewendeten Arzneimitteln. Antikoagulanzen wie Phenprocoumon und Thrombozytenaggregationshemmer waren vordergründig mit zur stationären Aufnahme führenden Blutungsereignissen assoziiert. Weiterhin scheint die relative Überdosierung von Antihypertensiva und Diuretika sowie Diarrhoen durch den Einsatz von Antibiotika bei hochbetagten Patienten einen großen Anteil stationärer UAW und damit auch längere Liegezeiten und höhere Kosten zu verursachen. Vor dem Hintergrund bisheriger Studienergebnisse stellt bereits die Reduktion von Polymedikation einen wertvollen Beitrag zur Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen dar. Eine ausführliche Prüfung der Indikation, das Absetzen unnötiger sowie potenziell inadäquater Medikamente und eine individuelle Anpassung der Therapie an die Bedürfnisse und Wünsche des Patienten wird für die Gewährleistung der Arzneimitteltherapiesicherheit weiterhin unerlässlich sein.

1. Einleitung

„Alle wollen alt werden aber keiner will es sein.“ (Gustav Knuth, Schauspieler)

„Ein alter Mann: ein Kind mit Vergangenheit.“ (Zarko Petan, Autor)

„Der Alte verliert eines der größten Menschenrechte: Er wird nicht mehr von seines Gleichen beurteilt.“ (Johann Wolfgang von Goethe)

Drei Zitate, die ganz unterschiedliche Facetten des Älterwerdens ansprechen und verdeutlichen, dass insbesondere das physische Altern einige Veränderungen mit sich bringt, die sich auf den geistig-seelischen Zustand jedoch nicht in gleicher Weise übertragen lassen. Viele fürchten sich im Alter vor dem Alleinsein, vor Hilflosigkeit und dem Verlust ihrer sozialen Funktionen einhergehend mit dem Gefühl der Wertlosigkeit. In wirtschaftlich orientierten Gesellschaften wird das Alter häufig mit negativen Assoziationen verknüpft und die Propagierung der zunehmenden „Überalterung“ der Bevölkerung als Bedrohung empfunden. Nicht von allen Experten werden die Vorausberechnungen des statistischen Bundesamtes zur Bevölkerungsentwicklung bis 2050 in gleicher Weise dramatisiert (Bingler und Bosbach 2004), obwohl gewisse Fakten, wie die weiterhin niedrigen Geburtenzahlen von durchschnittlich 1,4 Kindern pro Frau, nicht von der Hand zu weisen sind. Im Verhältnis zu den zahlenmäßig starken Jahrgängen von 1945 bis 1970, deren erste Generationen inzwischen das Rentenalter erreichen, wird schon in 30 bis 40 Jahren jeder dritte Deutsche über 60 Jahre alt sein (DESTATIS 2009). Dabei gilt es als statistisch erwiesen, dass die Inzidenz behandlungsbedürftiger Erkrankungen mit dem Alter zunimmt, wodurch also auch hier mit einem Anstieg der Kosten zu rechnen ist. Der Anteil der Arzneimittelausgaben an den Gesamtkosten im Gesundheitssystem liegt bei 22 % (Statistisches Bundesamt, Gesundheitsausgaben 2003). Die über 60-Jährigen, die etwa ein Viertel der Bevölkerung in Deutschland ausmachen, erhalten dabei mehr als die Hälfte aller verordneten Medikamente (Schwabe und Paffrat 2012). Klinische Forschung zu Nutzen und Risiken der Arzneimitteltherapie ist somit für den optimalen Einsatz wirtschaftlicher Ressourcen unerlässlich. Doch insbesondere bei über 65-Jährigen sind Langzeitstudien zu Therapiesicherheit und Therapieeffizienz vergleichsweise selten. Die Ergebnisse aus Beobachtungen an vorwiegend männlichen Probanden im mittleren Lebensalter lassen sich häufig nicht auf ein deutlich älteres Patientengut übertragen. Die erhebliche Streubreite

bezüglich Morbidität und Mobilität bei der älteren Bevölkerung, die jenseits der Achtzig noch stärker ausgeprägt ist, erfordert eine sehr hohe Teilnehmerzahl und wegen der ständig steigenden Lebenserwartung auch einen ausreichend langen Beobachtungszeitraum zur Generierung aussagekräftiger wissenschaftlicher Studien (Brenner 2003). Dass die mit dem Alter ansteigende Zahl von Begleiterkrankungen und Medikamenteneinnahmen ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen birgt, ist ein bekanntes Problem. Die damit verbundenen Kosten entstehen unter anderem durch arzneimittelbedingte Krankenhausaufnahmen. Je nach Art der Erhebung gilt eine Spanne von 3-24 % aller stationären Aufnahmen als UAW-bedingt (Onder et al. 2002), wobei hoch betagte Patienten besonders betroffen sind (Thürmann 2007). Laut Lazarou et al. zählen UAW mit 10-15 % zu den häufigsten Ursachen für eine nichtelektive Hospitalisierung bei über 65-Jährigen. Nach Studien von Muehlberger et al. 1997 und Pirmohamed et al. 2004 werden 3-6 % der Allgemeinbevölkerung aufgrund von UAW stationär aufgenommen. An erster Stelle stehen dabei akute Gastritiden durch NSAR, Digitalisintoxikationen und Hypoglykämien unter Antidiabetika (Schneeweis et al. 2002, Passarelli und Wilson 2005). Unabhängig von der Ursache der Krankenhausaufnahme zählen Hypokaliämien unter Diuretika zu den häufigsten UAW (Kane-Gill et al. 2010). Ein Großteil dieser Ereignisse wird als vermeidbar eingestuft (Chan et al. 2001, Gurwitz et al. 2005). Angesichts solcher Zahlen steht es außer Frage, dass weitere Untersuchungen über die Besonderheiten der Arzneimitteltherapie bei über 65-Jährigen notwendig sind.

1.1. Grundlagen

1.1.1. Alterung und Alter

In den westlichen Industriegesellschaften werden durch die Medien stets neue Erkenntnisse zu Präventionsmethoden vermittelt, um die unter anderem durch falsche Ernährung und Lebensweise mit zunehmendem Alter auftretenden Erkrankungen und Probleme abzuwenden oder hinauszuzögern. Nichts desto trotz ist das Altern einer Spezies ein natürlicher biologischer Prozess, der mit zunehmendem Funktionsverlust einhergeht und schließlich zum Tode führt. Individuell können sich Ausmaß und Geschwindigkeit des Alterungsprozesses

beispielsweise abhängig von genetischen, sozio-ökonomischen und ökologischen Faktoren jedoch stark unterscheiden.

Typische medizinisch relevante Altersveränderungen nach Wedding et al. 2007 sind:

- Reduzierte Restlebenserwartung
- Vorliegen von Komorbiditäten
- Begleittherapie
- Einschränkung der Reservekapazität und der Organfunktionen
- Einschränkung des funktionellen Status
- veränderte pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter.

Reduzierte Restlebenserwartung

Die fernere Lebenserwartung für eine heute 80-jährige Frau beträgt ca. 8, für einen Mann ca. 6 Jahre, weiterhin lassen sich im höheren Alter unterschiedliche Zahlen für die zu erwartenden Jahre in relativer Gesundheit („healthy life expectancy“ - HLE) und für die Jahre mit beeinträchtigender Krankheit und Behinderung („life expectancy with disability“ - LED) ermitteln. Die HLE beträgt für einen Mann in Deutschland derzeit 67,4 Jahre, für eine Frau 73,5 Jahre.

Komorbidität

Durch den wachsenden Anteil der älteren Bevölkerung kommt es auch zu einer Zunahme von altersassoziierten Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Demenz, Diabetes mellitus und Erkrankungen des Bewegungsapparates (Kolb und Leischker 2009). Von Komorbidität bzw. Begleiterkrankungen wird gesprochen, wenn zusätzlich zu einer Grunderkrankung noch andere diagnostisch abgrenzbare Krankheiten vorliegen (Wedding 2009). Die Grunderkrankung kann dabei je nach behandelnder Fachrichtung, notwendiger therapeutischer Intervention oder dem Einfluss auf Morbidität und Mortalität im Verlauf variieren. Das Neben- bzw. Miteinander verschiedener Erkrankungen definiert sich auch durch den Begriff der Multimorbidität. Diese lässt sich aber keinesfalls auf die Anzahl

der einzelnen Organerkrankungen bzw. Diagnosen reduzieren (Böhmer und Füsgen 2009). In Bezug auf die Auswirkungen auf den Patienten selbst und die therapeutischen Konsequenzen ist noch immer viel zu wenig bekannt (Steinhagen-Thiessen, Borchelt 1996). Zwar existieren Leitlinien zu einzelnen Krankheitsbildern mit entsprechenden Verweisen auf Kontraindikationen, doch sind diese bei einem Zusammenspiel mehrerer, therapeutisch zum Teil konkurrierender Probleme, nicht ohne weiteres auf die Praxis übertragbar (Thiem 2009).

Begleittherapie

Die sogenannte Begleittherapie umfasst im Alter meist eine immer länger werdende Liste von Medikamenten, was auch mit einer Zunahme von UAW und Interaktionen verbunden ist. Problematisch ist dabei die zum Teil unumgängliche Behandlung bzw. Prophylaxe unerwünschter Arzneimittelwirkungen mit weiteren Arzneimitteln – die so genannte Verschreibungskaskade. Welche Medikamente darunter essentiell und welche nur „begleitend“ sind, wird von den Ärzten unterschiedlicher Fachrichtungen und von den Patienten selbst oft ganz unterschiedlich beurteilt. In der Arzneimitteltherapie findet sich, bezogen auf den individuellen Patienten, häufig eine Diskrepanz zwischen objektiven Diagnosen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen und dem subjektiven Leiden beispielsweise durch Mobilitätseinschränkungen, Schmerzen, Appetitlosigkeit oder Schlafstörungen. Aus Sicht der Ärzte steht die Therapie von Organerkrankungen bzw. die Prävention von Folgeschäden häufig im Vordergrund, während der Patient den Erkrankungen oder Symptomen, die ihn in seinem Alltag unmittelbar beeinträchtigen, eine größere Bedeutung beimisst. Nach Tinetti und Fried 2004 sollen „Klinische Entscheidungen durch die individuellen Bedürfnisse und Präferenzen des Patienten bestimmt werden und nicht primär durch die zugrunde liegende Erkrankung. Natürlich ist an dieser Stelle auch zu berücksichtigen, dass gerade die frühe Behandlung bestimmter pathologischer Prozesse - ob medikamentös oder nichtmedikamentös - späteres Leiden verhindern kann. Andererseits wird in den neuen klinischen Studien häufig die Reduktion der Gesamtmortalität als primärer Endpunkt gewählt, was nicht in jedem Lebensabschnitt das beste Argument für die Weiterführung oder den Beginn einer möglicherweise nebenwirkungsbehafteten Therapie sein kann.

Sortiert man die Arzneimittelverordnungen bei über 65-Jährigen nach Indikationen, so liegen die Herz-Kreislauf-Medikamente an der Spitze. Es folgen Analgetika und Antirheumatika,

Hypnotika und Sedativa, Laxantia, Magen-Darm-Mittel, Psychopharmaka, Antidementiva und Thrombozyten-Aggregationshemmer (Brenner 2003).

Einschränkung von Reservekapazität und Organfunktion

Bekanntermaßen erhöht die mit dem Alter abnehmende organische Reserve das Risiko für UAW. Insgesamt scheint der alte Mensch wesentlich störanfälliger für innere und äußere Einflüsse, was sich durch das Syndrom der altersassoziierten Gebrechlichkeit oder „Frailty“ beschreiben lässt (Sieber 2007). Beispielsweise durch Änderungen der Ernährungs- und Lebensgewohnheiten, Ortswechsel, Infektionen, größere Operationen oder neue Medikamente kann die Integration der Organfunktion von Leber, Niere und ZNS zeitweilig beeinträchtigt werden. Auch hier gibt es große interindividuelle Unterschiede, weshalb bestimmte Kriterien zur Bestimmung der Frailty wichtige Entscheidungskriterien für die Behandlungsplanung geriatrischer Patienten darstellen, da sie die Einschätzung einer erhöhten Vulnerabilität und den damit verbundenen erhöhten pflegerischen und therapeutischen Aufwand voraussagen können (Song et al. 2010). Organe und Organsysteme werden im Laufe eines Lebens dabei unterschiedlich ausgeprägten Veränderungen unterzogen.

Niere:

Beginnend ab dem 30. Lebensjahr kommt es zu einer Abnahme der GFR. Bei den 80- bis 90-Jährigen beträgt sie dabei nur noch 50 % des Durchschnittswertes von 20-Jährigen, wobei die Serumkreatininkonzentration nicht oder nur unwesentlich ansteigt. Aus der parallelen Abnahme der Konzentrations- und Verdünnungsfähigkeit der Niere resultiert eine verzögerte Anpassungsfähigkeit auf Schwankungen von Elektrolytspiegel und Hydratationszustand (Deetjen et al. 2004). Die Wasserretention ist im Vergleich zu Jüngeren deutlich verzögert, wodurch sich lebensbedrohliche exsikkotische Zustände ausbilden können. Solche Prozesse können beispielsweise durch die Anwendung von Diuretika verstärkt werden.

Leber:

Lebermasse und hepatischer Blutfluss sind im Alter reduziert, was zu einer verminderten Stoffwechselkapazität führt. Sowohl durch die Verminderung des Volumens, und damit auch von abbauenden Cytochrom P450-Enzymen, als auch durch die geringere Durchblutung aus dem Splanchnicus-Gebiet kommt es zu einem verminderten Abbau von Arzneistoffen. Dies führt zu erhöhten Serumspiegeln von Medikamenten, die einem hohen first pass Effekt

unterliegen wie zum Beispiel Benzodiazepine, Betablocker, Diltiazem, Verapamil, Fentanyl, Nitrate, Nortryptilin, Imipramin, Theophyllin, Paracetamol, Clindamycin, Digitoxin, Phenytoin, Rifampicin etc. Eine begleitende chronische oder akute Herzinsuffizienz führt zu einer weiteren Abnahme der Leberdurchblutung und kann damit diesen Effekt verstärken.

Gastrointestinaltrakt:

Die Alterung des Gastrointestinaltraktes kann zu einer Abnahme von Ösophagus- und Magenmotilität sowie einer geringeren exkretorischen und resorptiven Kapazität führen, wobei der pH-Wert des Magens in der Regel unverändert ist. Die Aufnahme von Vitamin B1, B12 und Folsäure aus dem Dünndarm nimmt ab. Insbesondere NSAR sind für ihre unerwünschten gastrointestinalen Wirkungen wie Entzündungen und Schleimhautulcerationen bekannt. Doch auch SSRI erhöhen das Blutungsrisiko. Der Leidensdruck durch Beschwerden wie Übelkeit, Völlegefühl, Schmerzen, Obstipation, Diarrhoe und Appetitlosigkeit sollte dabei nicht unterschätzt und immer auch eine medikamentös bedingte oder verstärkte Symptomatik in Erwägung gezogen werden.

Herz-Kreislaufsystem:

Im kardiovaskulären System äußert sich die Alterung unter anderem in einer Abnahme der elastischen Gefäßwiderstände, vor allem der Aorta und der großen Arterien mit Folge der Nachlasterhöhung und Zunahme des arteriellen Blutdrucks. Die Höhe des RR-Anstiegs wird dabei von altersphysiologischen und alterspathologischen Vorgängen beeinflusst. Ein Blutdruck von über 160/90 mmHg beschleunigt dabei die im Alter physiologische Herzhypertrophie, was schließlich in einer Herzinsuffizienz endet (Deetjen et al. 2004). Durch eine verminderte Autoregulation der Gefäße kann das Gehirn schlechter auf hypertensive oder hypotensive Schwankungen reagieren. Arteriosklerotische Veränderungen führen unter anderem zu peripheren Durchblutungsstörungen, was letztlich auch ein limitierender Faktor für die antihypertensive Therapie ist.

ZNS:

Das Gehirn unterliegt nur relativ geringen morphologisch fassbaren Veränderungen, was sich darin widerspiegelt, dass die intellektuellen Funktionen im Alter erstaunlich lange erhalten bleiben. Die Prävalenz der Demenz beträgt bei den über 65-Jährigen etwa 5 %, bei über 80-Jährigen schon mehr als 20 % (Förstl 2008). Leider ist die medikamentöse Beeinflussbarkeit neuropathogener Prozesse weiterhin sehr begrenzt. Neuere Studien von

Forstmeier und Maercker 2009 legen nahe, dass die Förderung der kognitiven und motivationalen Reserve präventives und therapeutisches Potenzial beinhaltet. Außerdem gilt es zu überprüfen, ob im Einzelfall Medikamente wie bspw. Anticholinergika, Neuroleptika oder Sedativa zusätzliche negative Effekte auf die kognitiven Funktionen haben.

Der **funktionelle Status** wird in einem erheblichen Maße durch Verschleißerscheinungen des Bewegungsapparates beeinträchtigt. Ab dem sechzigsten Lebensjahr weisen immerhin 80 % deutliche Abnutzungen an Hüft- und Kniegelenken auf. Die Osteoporose als häufigste generalisierte Knochenerkrankung, von der vor allem die Frauen betroffen sind, ist verbunden mit einer im Alter höheren Zahl hüftgelenksnaher Frakturen. Der damit einhergehende Mobilitätsverlust gilt als Hauptrisikofaktor für Morbidität und Pflegebedürftigkeit. Langzeiteinnahme von Steroiden, Protonenpumpenhemmern oder SSRI erhöhen die Frakturrate (FDA Drug Safety Communication 2010, Pitts und Kearns 2011). Auch die Verordnung von Arzneimitteln, die die neuromuskuläre Kontrolle beeinträchtigen, wie Neuroleptika und Sedativa oder die Muskelkraft vermindern, zum Beispiel durch Elektrolytverschiebungen und sympatholytische Effekte, sollten bezüglich ihrer Risiken kritisch abgewogen werden.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Besonderheiten

Im Alter kommt es durch die Abnahme von Gesamtkörperwasser und Plasmaproteingehalt bei relativer Zunahme des Körperfettanteils zu veränderten Verteilungsvolumina für Arzneistoffe (Turnheim 2003). Lipophile Substanzen haben somit eine längere Verweildauer im Körper. Weiterhin ist die Kenntnis der renalen Exkretionsfunktion essentiell für Auswahl und Dosisanpassung vieler Medikamente. Mit der Cockcroft-Gault-Formel kann diese in der Praxis einfach berechnet werden. Für andere Organe wie bspw. Leber und ZNS fehlen jedoch solche Parameter.

Die heutigen Kenntnisse hinsichtlich veränderter **pharmakodynamischer** Wirkungen durch das Alter sind relativ begrenzt, können aber teilweise komplexe Reaktionen wie Delirien und Unruhezustände erklären.

Infolge kortikaler Degeneration und Reduktion der Acetylcholin-Produktion kommt es zu

erhöhter Sensitivität für Anticholinergika und einem gesteigerten Delirrisiko. Weitere Beispiele sind die verminderte Dopamin-Produktion mit häufigerem Vorkommen eines arzneimittelinduzierten Parkinsonoid sowie paradoxe oder überschießende Reaktionen auf Sedativa durch Veränderungen der GABA Rezeptoren (Sera und McPherson 2012).

1.1.2. Geriatrie

Nach den Erläuterungen zu den Besonderheiten hochaltriger Patienten liegt es nahe, dass nicht nur die Kinder als die jüngsten unserer Gesellschaft, sondern auch die Ältesten spezialisierte Fachkräfte, Therapie und Forschung im Sinne einer geriatrischen Medizin benötigen.

Definition:

„Geriatrische Medizin ist eine medizinische Spezialdisziplin, die sich mit den körperlichen, mentalen, funktionellen und sozialen Bedingungen der akuten, chronischen, rehabilitativen, präventiven Behandlung und Pflege – auch am Lebensende – befasst. Die Gruppe der Patienten wird mit einem hohen Grad von Gebrechlichkeit und aktiven Mehrfach-Erkrankungen assoziiert, die einen ganzheitlichen Behandlungsansatz erfordern. Die Erkrankungen im Alter können sich unterschiedlich präsentieren und sind oft sehr schwierig zu diagnostizieren. Das Ansprechen auf die Behandlung erfolgt verzögert und es besteht regelmäßig Bedarf für soziale Unterstützung. Geriatrische Medizin überschreitet daher die organmedizinisch orientierte Medizin und bietet zusätzliche Therapieangebote in einer multidisziplinären Team-Umgebung. Das Hauptziel ist es, den funktionellen Status einer älteren Person zu optimieren sowie Lebensqualität und Autonomie zu verbessern. Geriatrische Medizin ist nicht spezifisch altersdefiniert, sie behandelt jedoch die typische Morbidität älterer Patienten. Die meisten Patienten sind über 65 Jahre alt. Diejenigen Gesundheitsprobleme, die durch Geriatrie als eine Spezialdisziplin am besten angegangen werden können, werden in der Altersklasse über 80-Jähriger viel häufiger“ (European Union Geriatric Medicine Society 2008).

Die Bevölkerungsentwicklung stellt gerade im Bereich des hohen Alters neue Ansprüche an die Medizin, denen sich die Geriatrie gewidmet hat. Der interdisziplinäre Therapieansatz der Geriatrie beschäftigt sich mit einem biologisch älteren Patientengut, das durch einen hohen Grad an Gebrechlichkeit und das Auftreten aktiver Mehrfach-Erkrankungen, so genannter

Multimorbidität, gekennzeichnet ist. Im Vordergrund steht dabei nicht die Therapie einzelner Organerkrankungen, sondern die Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Selbständigkeit und Lebensqualität des alternden Menschen. Therapeutisch stehen demzufolge diejenigen Erkrankungen im Fokus, die den Patienten tatsächlich in seinem täglichen Leben beeinträchtigen. An die Prävention und Therapie mit Arzneimitteln sollte daher der Anspruch einer guten Verträglichkeit bei geringer Nebenwirkungsrate geknüpft sein. Der praktische Nutzen für den Patienten sollte erkennbar und ausreichend wissenschaftlich belegt sein.

1.1.3. Polymedikation

Laut der Berliner Altersstudie von 1996 fanden sich bei mehr als zwei Dritteln der über 80-Jährigen mindestens zwei, bei etwa einem Viertel sogar mehr als fünf chronische Erkrankungen. Da schon allein die arterielle Hypertonie in den meisten Fällen mit einer Kombinationstherapie einhergeht, ist Polymedikation bei multimorbiden Patienten eigentlich kaum zu vermeiden. Als Polymedikation wird in der wissenschaftlichen Literatur die regelmäßige Anwendung von fünf und mehr bzw. mehr als fünf verschiedenen Medikamenten verstanden (Maywald und Hach 2005). Sie stellt einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Interaktionen dar (Passarelli et al. 2005), wobei ihre Prävalenz mit dem Alter zunimmt (bei über 70-Jährigen 20 %, bei über 75-Jährigen 40 %) (Ostrom 1985).

Wichtig ist jedoch nicht nur die Menge, sondern natürlich auch die Art der Medikamente mit ihren Wirkungen und Wechselwirkungen. Um zugunsten einer künstlichen Beschränkung der Arzneimittellanzahl dem Patienten nicht die notwendigen Therapien vorzuenthalten und diese gleichzeitig verträglich zu machen, bedient man sich verschiedener Methoden.

1.1.4. Strategien zur Vermeidung von Polymedikation

Priorisierung

Die Priorisierung der vordergründig zu behandelnden Krankheitsbilder als Synonym für eine Rationalisierung ist nicht unumstritten. Dennoch scheint es wichtig zu klären, welche Behandlung welcher Krankheiten bzw. Symptome mit fortschreitendem Alter vor dem

Hintergrund einer reduzierten Restlebenserwartung und des Erhalts bzw. der Verbesserung der Lebensqualität wirklich sinnvoll ist.

Positiv- und Negativlisten

Positiv- und Negativlisten wie die Priscus-Liste von Holt et al. oder die FORTA-Kriterien (Wehling 2008) können Entscheidungshilfen bei der Auswahl von Medikamenten sein und helfen, Polymedikation zu reduzieren (Thiem 2012). Kritisch zu bewerten ist, dass es sich hierbei nicht um neue Studien, sondern um Expertenmeinungen handelt und dass bisher kein prospektiver Nutznachweis für die Anwendung existiert.

1.1.5. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Schädliche oder störende Effekte im Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln werden häufig noch unter dem Begriff Nebenwirkungen subsummiert, da Schäden aber gleichermaßen durch die Hauptwirkungen des Medikamentes verursacht sein können, beschreibt die unerwünschte Arzneimittelwirkung, kurz UAW, die Problematik deutlich besser. Die WHO definiert eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) als Reaktion auf ein Arzneimittel definiert, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose, Therapie oder Modifikation physiologischer Funktionen eingesetzt werden (WHO Tech Rep 1972). Jedoch können die Grenzen zwischen unerwünschten und erwünschten Wirkungen fließend sein und nicht immer zeichnet sich zum Zeitpunkt des Auftretens eines Ereignisses seine potenzielle Schädwirkung ab oder lässt sich der Schaden chronologisch eindeutig mit Einnahme eines Arzneimittels in Verbindung bringen. Schon aus der Definition leiten sich somit Schwierigkeiten für die Eingrenzung einer UAW ab, wodurch das Erkennen und erst recht die Kausalitätsanalyse erschwert werden (Edwards und Aronson 2000). Wann die eigentlich therapeutisch erwünschten Wirkungen einen krankmachenden Effekt haben, ist nicht immer einfach zu klären und erfordert zum Teil eine intensive Überwachung des Patienten und seiner biologischen Sollwerte sowie eine wissenschaftlich fundierte Festlegung dieser. Die Beurteilung harter Endpunkte, wie die Beeinflussung der Mortalität benötigen lange Beobachtungszeiträume und können zwischen verschiedenen Populationen variieren.

1.1.6. Bestimmungen und Strategien zur Erfassung und Vermeidung von UAW

Um die Sicherheit der Arzneimitteltherapie zu gewährleisten, bedarf es einer ständigen und gezielten Überwachung, die unter dem Begriff der Pharmakovigilanz zusammengefasst wird. Nach WHO ist diese definiert als „Analysieren und Abwehren von Arzneimittelrisiken“ oder als „Aktivitäten, die zur Entdeckung, Beurteilung sowie zum Verständnis und zur Vorbeugung von unerwünschten Wirkungen oder anderen Problemen in Verbindung mit Arzneimitteln dienen“ (De Abajo 2004). Pharmakovigilanz beinhaltet „auch Risikomanagement, Vorbeugung von Therapiefehlern, Vermittlung von Arzneimittelinformationen und Förderung der rationalen Therapie mit Arzneimitteln“ (Berliner Deklaration zur Pharmakovigilanz 2005).

Spontanmeldesystem

Auch nach der klinischen Prüfung und Zulassung müssen Arzneimittelanwendungen kontinuierlich überwacht werden. Eines der wichtigsten Systeme hierfür ist das Spontanmeldesystem (Rossi et al. 1983).

Nach der Berufsordnung für die deutschen Ärzte (Fassung der Beschlüsse des 98. Deutschen Ärztetages 1996) ist nach § 30 Abs. 7 „...der Arzt verpflichtet, ihm aus seiner Verordnungstätigkeit bekannt werdende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft mitzuteilen.“ Dies bildet die Grundlage für das Spontanmeldesystem und definiert sich durch die freiwillige, unaufgeforderte Berichterstattung des Arztes über ihm wichtig erscheinende Beobachtungen, die im Zusammenhang mit verabreichten Arzneimitteln stehen könnten (Kimbél und Müller-Oerlinghausen 1986). Ziel ist es, Anhaltspunkte für weitere Überprüfungen zu erhalten und Maßnahmen zur Risikoabwehr treffen zu können.

Das Spontanmeldesystem dient in erster Linie zur Erkennung seltener bzw. bisher unbekannter UAW, die bei klinischen Prüfungen durch die begrenzte Teilnehmerzahl nicht oder nur unzureichend identifiziert werden können. Dies gilt sowohl für neu eingeführte als auch für bereits auf dem Markt befindliche Präparate. Weiterhin können die Kenntnisse über Patientengruppen vertieft werden, bei denen ein erhöhtes Risiko für bereits bekannte UAW besteht, wie zum Beispiel ältere Patienten, Kinder oder Schwangere. Die Meldung von Verdachtsfällen erfolgt hierbei durch einen Arzt oder Heilberufler mittels standardisierter

Formulare an eine zentrale Stelle - in Deutschland z. B. an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft oder das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte.

Aussagen über die Häufigkeiten von UAW sind hiermit jedoch nur sehr begrenzt möglich, da die Meldequoten nur bei etwa 5 % bis 10 % liegen (Lasek et al. 1991, Begaud et al. 2002). Begründet wird dies auf ärztlicher Seite, dass UAW bereits als bekannt gelten, zu banal erscheinen, Kausalzusammenhänge nicht sicher nachzuvollziehen sind, das Meldeverfahren unzureichend bekannt ist oder zu wenig Zeit für eine Meldung bleibt (Hasford 2002). Auf Patientenebene ist beispielsweise das „underreporting of illness“, ein bei geriatrischen Patienten häufiger betrachtetes Phänomen, mitverantwortlich (Weddig et al. 2007). Dies resultiert aus der Bagatellisierung von Symptomen als altersbedingt normal, der Überlappung mit Symptomen der Grunderkrankung, der Unkenntnis über mögliche medikamentöse Ursachen oder auch aus kommunikativen Hemmschwellen zwischen Arzt und Patient.

Da sich insbesondere bei multimorbiden Patienten mit hohem Medikamentenkonsum einzelne UAW nur schwer abgrenzen lassen und die Meldequote bei häufig verordneten Arzneimitteln besonders gering ist, scheint das Spontanmeldesystem für geriatrische Patienten eher ungeeignet. Daraus resultieren möglicherweise Fehleinschätzungen bei der Risikobewertung von älteren, als sicher geltenden Arzneimitteln (Hartmann 1997).

Vorteile des Spontanmeldesystems sind die einfache und kostengünstige Anwendung sowie die ständige und zeitlich unbegrenzte Überwachung der Gesamtpopulation.

Computergestützte Programme

Durch weitere Erfassungssysteme sollen fehlende Daten ergänzt und die Überwachung der Arzneimitteltherapie objektiv gestaltet werden können. Beispielsweise ist es möglich, erhobene Datensätze einer definierten Bevölkerungsstichprobe computergestützt zu untersuchen, ohne dass vorher eine Bewertung durch den Arzt erfolgen muss. Daraus ergeben sich statistisch verwertbare Erkenntnisse, allerdings nur bezogen auf vorher definierte Fragestellungen. Weiterhin ist es möglich, Laborwerte von Patienten automatisch zu analysieren, um bei Abweichungen von definierten Grenzwerten, Warnsignale zu generieren (Bagheri 2000, Scheuerlein 2012).

Intensivierte Erfassung

Eine weitere Möglichkeit bietet das intensivierte Meldeverfahren (Intensive-Drug-Monitoring). Hiermit werden im klinischen Bereich alle prospektiv auftretenden UAW unter Berücksichtigung der Patientenanamnese und aller Medikamentengaben aktiv durch Spezialisten erfasst. Die intensive Beobachtung und Dokumentation erlaubt durch standardisierte Erfassung und Bewertung von UAW und qualitätsgesicherte Weiterleitung der Berichte an die zuständigen Bundesoberbehörden verlässliche Aussagen über Kausalzusammenhänge.

Nachteilig sind der hohe finanzielle und personelle Aufwand sowie die Beschränkung auf den stationären Sektor. Schließlich war dies auch der Hauptgrund, warum das Netzwerk regionaler Pharmakovigilanzzentren mit den Abteilungen Greifswald, Rostock, Weimar, Jena und Wuppertal 2010 wieder abgewickelt werden musste. Neben der Erfassung und Bearbeitung von UAW war die Kommunikation mit den Patienten und ihren behandelnden Ärzten ein großer Beitrag zur Erhöhung der Pharmakovigilanz.

Weitere Möglichkeiten sind kontrollierte epidemiologische Studien, wie z. B. prospektive Kohortenstudien zur Quantifizierung von UAW-Häufigkeiten, Fall-Kontroll-Studien und die Veröffentlichung und Bearbeitung von Einzelfallberichten.

2. Zielstellung

Ziel der Arbeit war die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei akutgeriatrischen Patienten anhand der Dokumentation durch die behandelnden Ärzte. Es sollte die Häufigkeit und Bedeutung dieser Problematik auf geriatrischen Stationen ermittelt werden, um Strategien zur besseren Erkennung und Vermeidung von UAW bei geriatrischen Patienten erarbeiten zu können. Der Fokus lag dabei auf der Erarbeitung von Signalen bezüglich unerwünschter Arzneimittelwirkungen, um Thesen für anknüpfende Untersuchungen zur Therapieoptimierung und Risikominimierung bei geriatrischen Patienten zu generieren.

Primärziel war die Ermittlung der Häufigkeit des Auftretens und der Besonderheiten unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei akutgeriatrischen Patienten. Dazu wurden alle Arten von UAW, mit Ausnahme lokal begrenzter Hautreaktionen, in die Betrachtung eingeschlossen und nach betroffenem Organsystem, der medikamentösen Assoziation (verdächtige Medikamente), alternativen bzw. begleitenden Ursachen sowie der klinischen Relevanz analysiert.

Sekundäre Ziele waren die Charakterisierung der betroffenen Patienten im Hinblick auf Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Verweildauer, Anzahl und Art der Medikamente und - wenn möglich - der Vergleich mit der Gesamtheit der Patienten dieser Klinik sowie mit aktuellen altersmedizinischen Erkenntnissen.

Weiterhin sollte eine Analyse des Verordnungsverhaltens im stationären Verlauf Erkenntnisse über die Umsetzung und Umsetzbarkeit bereits existierender altersmedizinischer Forschungsergebnisse wie der Priscus-Liste liefern.

3. Material und Methodik

Grundlage der Untersuchung bildeten die Krankenakten aller Patienten, die von Januar 2008 bis März 2009 auf der Abteilung für Akutgeriatrie des Universitätsklinikums Jena behandelt wurden. In Anlehnung an die Methode der intensivierten Spontanerfassung erfolgte eine gezielte Prüfung der Entlassungsbriefe auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Von Patienten mit UAW wurden alle demographischen Daten und zum Thema passende Vitalparameter, Laborwerte und Anamnesedaten erfasst.

3.1. Auswahl und Beurteilung der UAW

3.1.1. Detektion der UAW

Als Indikatoren für eine UAW dienten neben den im Arztbrief direkt erwähnten Symptomen bzw. Störungen im Zusammenhang mit einem oder mehreren Medikamenten auch begründete Änderungen der Medikation und Erkrankungen oder Symptome, die bekanntermaßen häufig mit Arzneimitteln assoziiert sind. Dies geschah in Anlehnung an eine für die intensivierte UAW-Erfassung erstellte Triggerliste der PVZ (Handbuch Pharmakovigilanz 2011).

Die Detektion von UAW erfolgte dabei nach folgender Strategie:

- a) Liegt eine Störung vor, die von den behandelnden Ärzten mit einer Medikamenteneinnahme in Verbindung gebracht wurde?
oder
- b) handelt es sich um eine Störung, die nach aktuellem Wissensstand mit der angewendeten Medikation in Verbindung gebracht werden kann?

In den weiteren Arbeitsschritten erfolgte eine systematische Durchsicht der Krankenakte, um den medikamentösen Kausalzusammenhang zu beurteilen.

3.1.2. Zeitliche Einordnung der UAW

Es wurden alle UAW erfasst, die im Zeitraum des Aufenthalts in der Klinik für Geriatrie auftraten und die sich direkt im Vorfeld, das heißt während der Verweildauer auf einer verlegenden Station bzw. ambulant ereignet hatten. Für die Auswertung wurde nur zwischen ambulant und stationär erworbenen UAW unterschieden.

3.1.3. Risikobewertung von Arzneimitteln und Kausalitätsanalyse

Gemäß den Bestimmungen zur Risikobewertung von Arzneimitteln macht bereits die Vermutung und spontane Meldung einer UAW durch einen Arzt oder Heilberufler eine Risikoanalyse erforderlich (Kori-Lindner 1997). Diese beinhaltet eine Kausalitätsbeurteilung und Einordnung nach den WHO-Kriterien (gesichert, wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich oder nicht bewertbar (Anhang 7.1.). Soweit möglich, wurde der zeitliche Zusammenhang, die Reaktion nach Absetzen, das Vorliegen möglicher Alternativursachen sowie das Wirkungs- und Nebenwirkungs-Profil der verabreichten Medikamente einbezogen. Ließ sich die Kausalität anhand der verfügbaren Informationen als wahrscheinlich oder möglich beurteilen, wurde der Patient in die Untersuchung eingeschlossen. Bei unwahrscheinlichem oder nicht bewertbarem medikamentösen Zusammenhang erfolgte keine weitere Dokumentation und Auswertung. Eine Beurteilung als gesicherte UAW war aufgrund der retrospektiven Betrachtung und der fehlenden Verfügbarkeit eines Reexpositionsvorversuches nicht möglich.

3.2. Durchführung

3.2.1. Dokumentation der UAW

Zu jeder UAW erfolgte eine genaue Dokumentation:

1. der verdächtigten Medikation und deren Änderung in Assoziation zum Verlauf der UAW (deskriptiv in Erfassungsbogen)

2. aller medikamentöser Verordnungen inklusive Dosierung bei Aufnahme, im Verlauf und bei Entlassung
3. der Entwicklung UAW-relevanter klinischer und laborchemischer Patientendaten (Symptomatologie und Komplikationen, wenn beschrieben)
4. des UAW-Ausgangs (als wiederhergestellt, gebessert, noch nicht wiederhergestellt, wiederhergestellt mit Defekt, Tod oder unbekannt)

3.2.2. Dokumentation patientenspezifischer Daten

Für jeden Patienten mit UAW erfolgte standardmäßig die Dokumentation von:

1. Alter und Geschlecht
2. Aufenthaltszeitraum (Datum von Aufnahme und Entlassung)
3. Verweildauer in Tagen
4. Diagnosen
5. Barthel-Index

Auf der Grundlage dieser Daten wurde eine Beschreibung der UAW mit den verdächtigen Medikamenten erstellt und diese zusammen mit den demographischen Daten des Patienten, seiner gesamten Medikation, den möglichen Alternativursachen, den Diagnosen bzw. Vorerkrankungen sowie relevanten Vital- und Laborparametern tabellarisch dokumentiert.

3.2.3. Dokumentation medikamentöser Verordnungen im Verlauf

Bei jedem Patienten erfolgte die Dokumentation aller Medikamente mit der jeweiligen Dosierung für den Zeitpunkt der Aufnahme und der Entlassung. Das Verordnungsverhalten im Verlauf im Sinne von Dosisänderungen, Pausierung und Absetzen von Medikamenten wurde anschließend tabellarisch durch Zahlencodes abgebildet:

0 = keine Änderung der Dosis und des Wirkstoffes

1 = Reduzierung der Dosis

2 = Erhöhung der Dosis

3 = Pausierung des Wirkstoffes

4 = Absetzen des Wirkstoffes

5 = Neuverordnung dieses Wirkstoffes

6 = Verordnung während des stationären Aufenthaltes (Einmal-Gabe bis hin zur Anwendung während des gesamten stationären Aufenthaltes)

3.2.4. Einteilung der Medikamente

Für die Auswertung wurden den im Papier-CRF dokumentierten Präparate-Namen die entsprechenden Wirkstoffe zugeordnet. Diese ließen sich zu insgesamt 40 Arzneimitteln bzw. Arzneimittelgruppen zusammenfassen (siehe Anhang 7.2.), die anschließend nach ATC-Codes (Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystem) eingeordnet wurden. Hierbei beschränkten wir uns auf die Ebene 1 des Klassifikationssystems. Für die Darstellung in den Tabellen wurden in der Regel die internationalen Freinamen (INN) verwendet.

3.2.5. Einteilung in Leit- und Begleit-UAW

Für den Fall, dass bei einem Patienten mehr als eine UAW oder weitere Folge-UAW auftraten, wurde mithilfe der Beurteilung der klinischen Relevanz und Verifizierbarkeit die Einteilung in Leit- und Begleit-UAW vorgenommen. Eine isoliert aufgetretene UAW erhielt dabei automatisch den Status der Leit-UAW, sofern die Kriterien für die klinische Relevanz erfüllt waren (Siehe Punkt 4.2.6).

3.2.6. Klinische Relevanz

Für die Beurteilung der klinischen Relevanz einer UAW orientierten wir uns an der Einteilung der Schweregrade unerwünschter Arzneimittelereignisse nach Hartwig et al 1992. Hierzu wurden jedoch nur die Level 1 bis 3 berücksichtigt. Ab Level 4, das heißt bei schwerwiegenden UAW, wurde keine weitere Differenzierung vorgenommen. Der

Schweregrad-Level 1 wurde in Bezug auf die klinische Relevanz als gering oder nicht beurteilbar eingeschätzt. Schweregrad-Level 2 entspricht einer mittleren und Schweregrad-Level 3 einer hohen klinischen Relevanz. Der Level 4 steht für eine sehr hohe klinische Relevanz bzw. bezeichnet eine schwerwiegende UAW.

- 1 = gering oder nicht beurteilbar (wurden nicht als Leit-UAW dokumentiert): Veränderte Labor- oder Vitalparameter ohne Symptome und ohne Änderung der Medikation
- 2 = mittel: Veränderte Labor- bzw. Vitalparameter oder Körperfunktionen mit notwendiger Anpassung der Medikation (auch aufgrund von Folge-UAW)
- 3 = hoch: Veränderte Labor- bzw. Vitalparameter oder Körperfunktionen mit notwendiger Anpassung der Medikation und zusätzlichen diagnostischen, interventionellen oder therapeutischen Maßnahmen
- 4 = sehr hoch: schwerwiegende UAW (tödlich oder unmittelbar lebensbedrohend, Ursache der Hospitalisierung, Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts, eine bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität zur Folge habend)

3.2.7. Gruppeneinteilung der UAW

Für die Auswertung erfolgte eine Einteilung der UAW in Gruppen. Hierzu wählten wir eine Übersicht, wie sie auch zur Erläuterung unerwünschter Wirkungen in vielen Fachinformationen verwendet wird. Die gefundenen UAW ließen sich nach Abschluss der Untersuchung wie folgt zusammenfassen:

1. Kardiovaskuläre UAW
2. Gastrointestinale UAW
3. Endokrin-metabolische UAW
4. Hämatologisch-lymphatische UAW
5. Neurologisch-psychiatrische UAW

4. Ergebnisse

Die im Folgenden vorgestellten Ergebnisse wurden retrospektiv anhand von Patientendaten der Akutgeriatrie des Uniklinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena im Zeitraum Januar 2008 bis März 2009 erarbeitet. Aus den insgesamt 725 Fällen wurden 123 Patienten mit mindestens einer UAW erfasst.

4.1. Population

4.1.1. Alter und Geschlecht

Es handelte sich um 90 weibliche und 33 männliche Patienten mit einem mittleren Alter für beide Geschlechter von 83,5 Jahren (SD 6,75) und einem mittleren Barthelindex von 40. Für die Gesamtheit der 725 Fälle aus dem Untersuchungszeitraum war ein mittleres Alter von 81,5 (SD 6,98) Jahren bekannt, der Barthelindex wurde hier nicht tabellarisch erfasst. 73,1 % der 123 UAW-Patienten waren weiblich, 26,8 % männlich, während die 602 Patienten ohne UAW einen Frauenanteil von 71,3 % und einen Männeranteil von 28,7 % aufwiesen.

4.1.2. Anzahl und Art der Vorerkrankungen

Es handelte sich um Patienten mit multiplen Vorerkrankungen mit 2 bis 11 Dauerdiagnosen (Median: 7; SD: 1,9). Abb. 1 liefert einen Überblick der häufigsten Erkrankungen bzw. Diagnosen mit deren Anzahl in der UAW-Population. Unter Herzerkrankungen wurden in absteigender Häufigkeit hypertensive Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit und Klappenvitien zusammengefasst. Vorhofflimmern wurde aufgrund seiner Häufigkeit separat dargestellt. Der Sturz als multifaktorielles Ereignis wurde dabei keiner Kategorie zugeordnet.

Insgesamt waren die kardiovaskulären Erkrankungen die größte Gruppe. Zahlenmäßig an zweiter Stelle steht der Sturz, gefolgt von Erkrankungen des Stoffwechsels wie Diabetes mellitus (n = 50) und Niereninsuffizienz (n = 41), Demenz (n = 31), Lungenerkrankungen (n = 30, meist COPD) und Osteoporose (n = 29). Bei einem Drittel der Patienten lag eine

degenerative Skeletterkrankung vor, die in den meisten Fällen endoprothetisch versorgt war. Über die Funktionalität lässt sich diesbezüglich keine Aussage treffen.

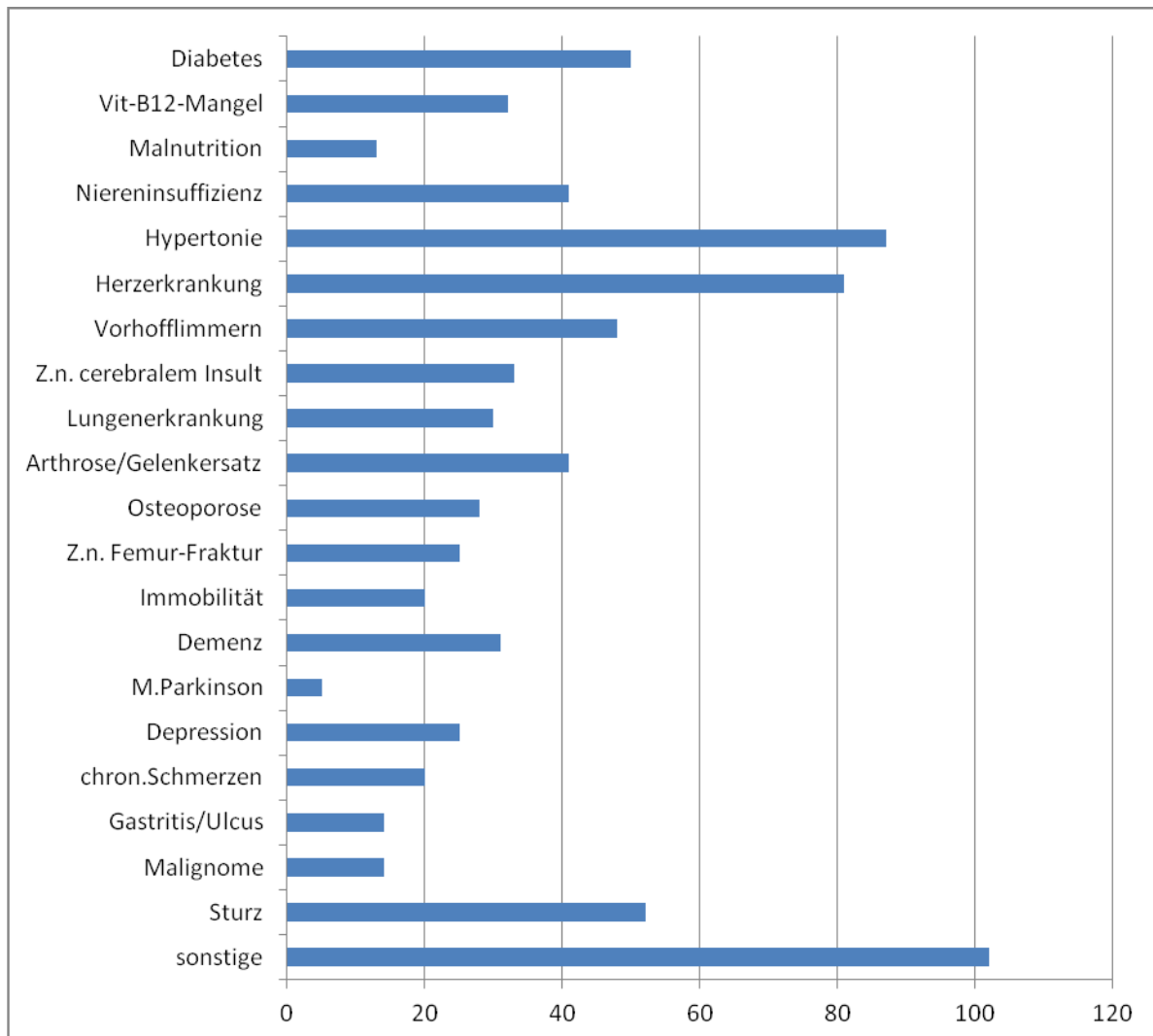


Abb.1: Häufigste Erkrankungen bzw. Diagnosen und deren Anzahl bei allen UAW-Patienten

4.1.3. Häufigkeit von Stürzen

Mit 53 der 123 Patienten hatten 43 % mindestens einen Sturz in der Anamnese. Betrachtet man beide Geschlechter getrennt, so waren dies drei Viertel der Frauen (42 von 90) und ein Drittel der Männer (11 von 33). Von den gestürzten Frauen zogen sich dabei 55 % eine Fraktur zu, von den Männern 27 %. (Abb. 2)

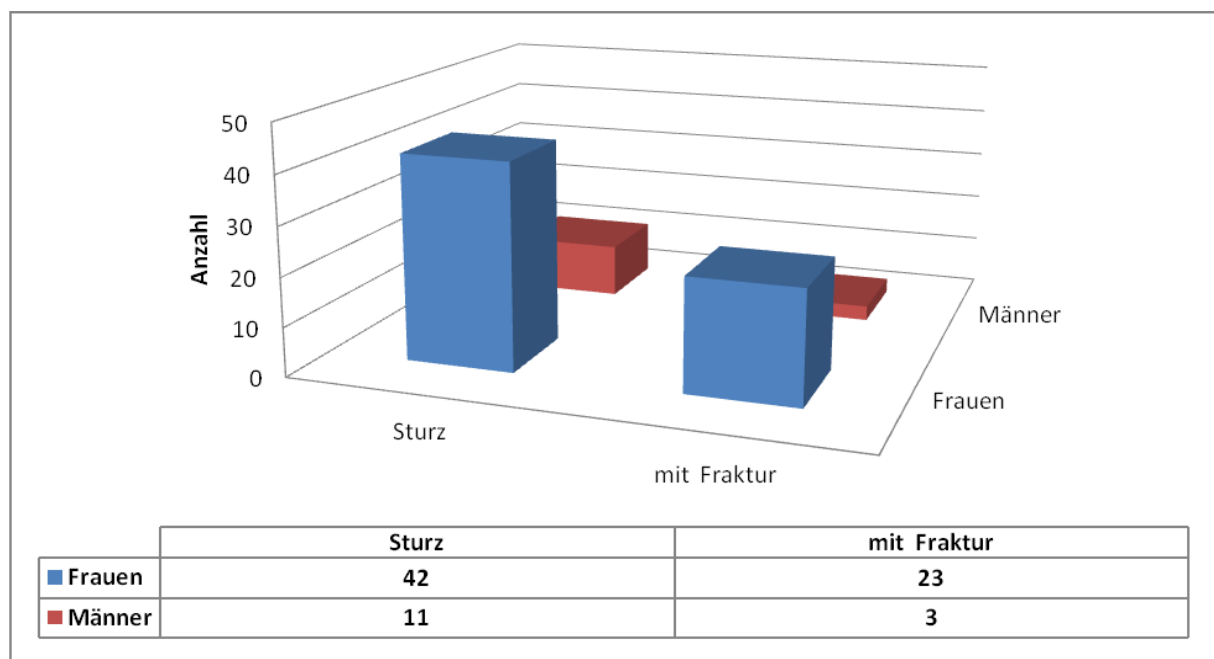


Abb. 2: Stürze bei Frauen und Männern und Frakturhäufigkeit

4.2. Analyse der Medikation in der Population

4.2.1. Anzahl der Medikamente pro Patient

Durchschnittlich wurden pro Patient vor stationärer Aufnahme 6,69 (SD: 2,47), während des stationären Aufenthaltes 8,88 (SD: 2,85) und bei Entlassung 5,76 (SD: 2,70) verschiedene Wirkstoffe angewendet. (Abb. 3)

4.2.2. Anzahl der Medikamente pro Patient in Gruppen

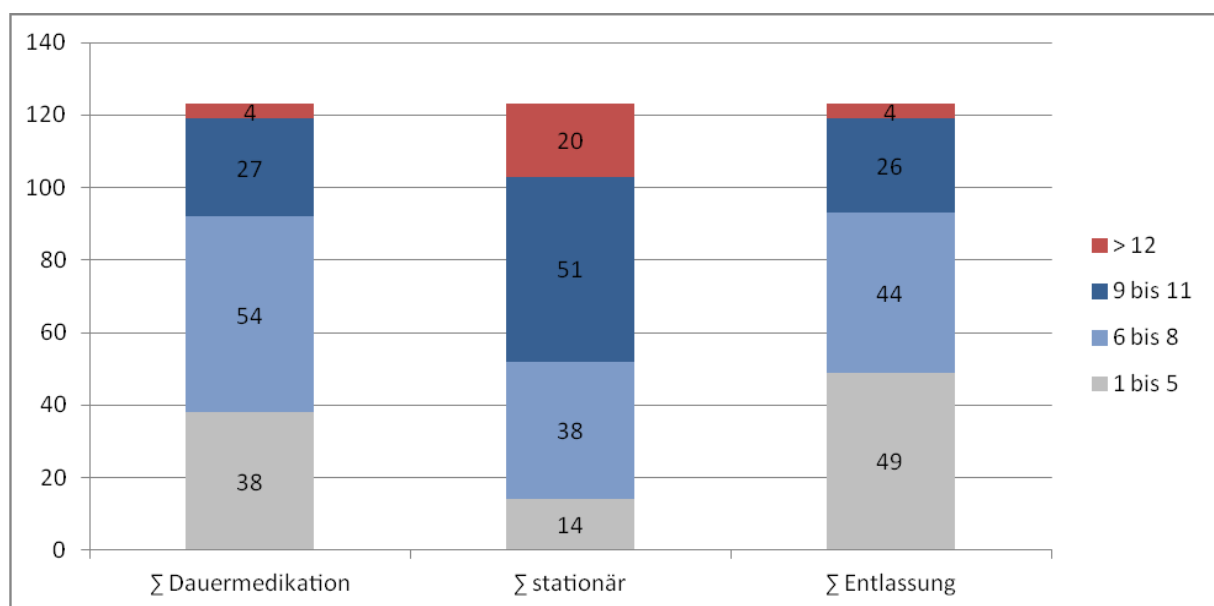


Abb. 3: Anzahl der Patienten mit verschieden umfangreicher Medikation zum Zeitpunkt der Aufnahme, im stationären Verlauf und bei Entlassung

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme erhielten ca. 70 % der untersuchten Patienten eine mehr als 5 Wirkstoffe umfassende Dauermedikation. (Abb. 3) Während des stationären Aufenthaltes erhielten etwa 87 % mehr als 5 Medikamente. Wie auch später in Abbildung 6 ersichtlich, wurde dieser Anstieg insbesondere durch den zeitlich begrenzten Einsatz von niedermolekularen Heparinen, Antibiotika, Analgetika und oralen Kalium-Präparaten hervorgerufen. Bei Entlassung wurden nur noch bei 60 % der Patienten über 5 Arzneimittel angewendet, wobei die Gruppe der Patienten mit ≤ 5 Medikamenten um 11 % zunahm. Während des stationären Aufenthaltes wuchsen insbesondere die Gruppen der Patienten mit 9 bis 11 und ≥ 12 Medikamenten deutlich an.

4.2.3. Darstellung der häufigsten Medikamente/ Medikamentengruppen bei stationärer Aufnahme und zum Zeitpunkt der Entlassung

In Abbildung 4 sind die Verordnungszahlen der am häufigsten angewendeten Medikamente bzw. Medikamentengruppen mit ihrer Einteilung nach ATC-Klassifikation bei allen UAW-Patienten dargestellt. Betrachtet wird hier die Medikation zum Aufnahmezeitpunkt im Vergleich zur Entlassmedikation, das heißt sowohl bei Verlegung als auch bei direkter stationärer Einweisung aus dem ambulanten Bereich.

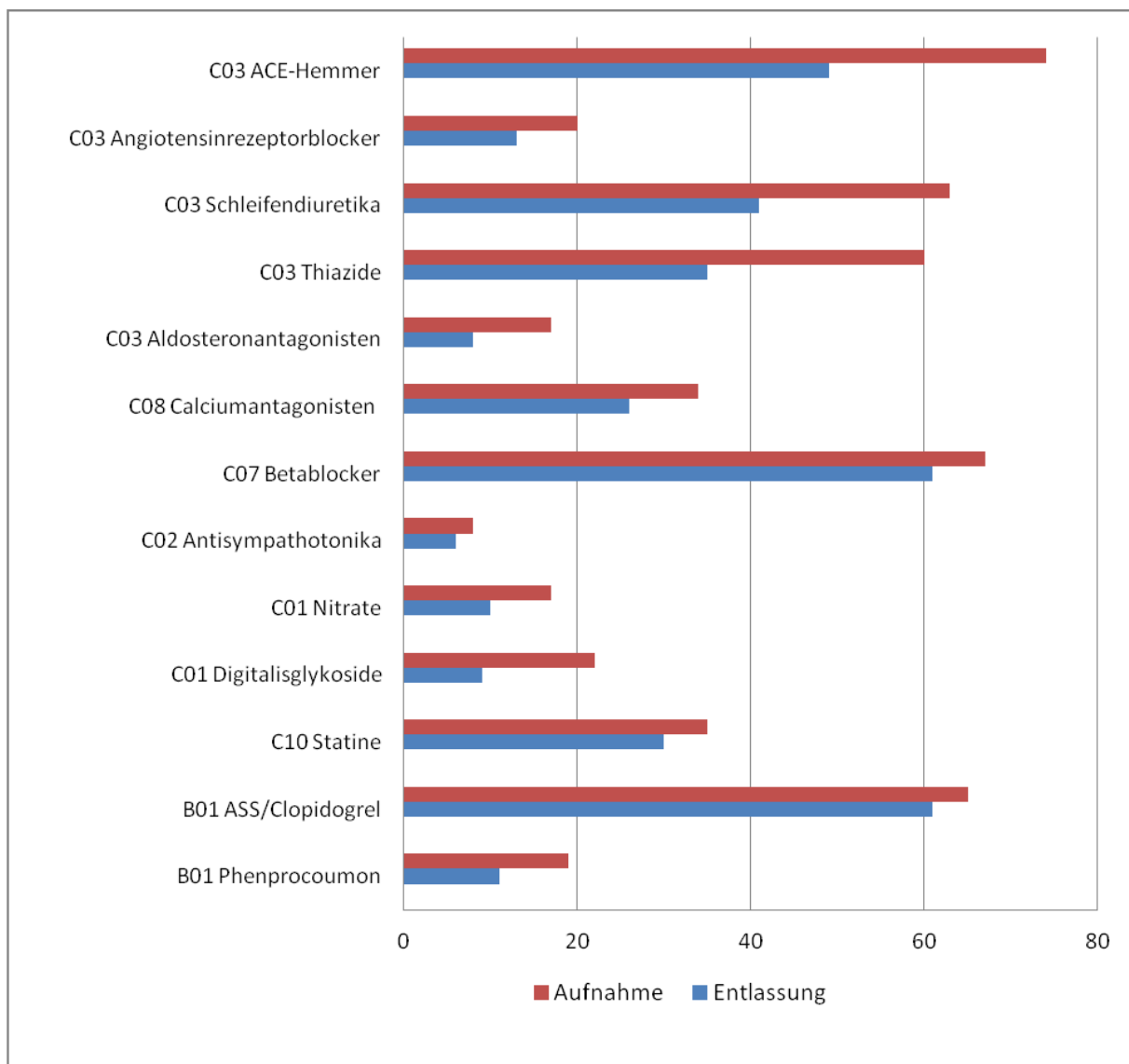


Abb. 4a: Summe der häufigsten Medikamente/Medikamentengruppen bei stationärer Aufnahme und zum Zeitpunkt der Entlassung

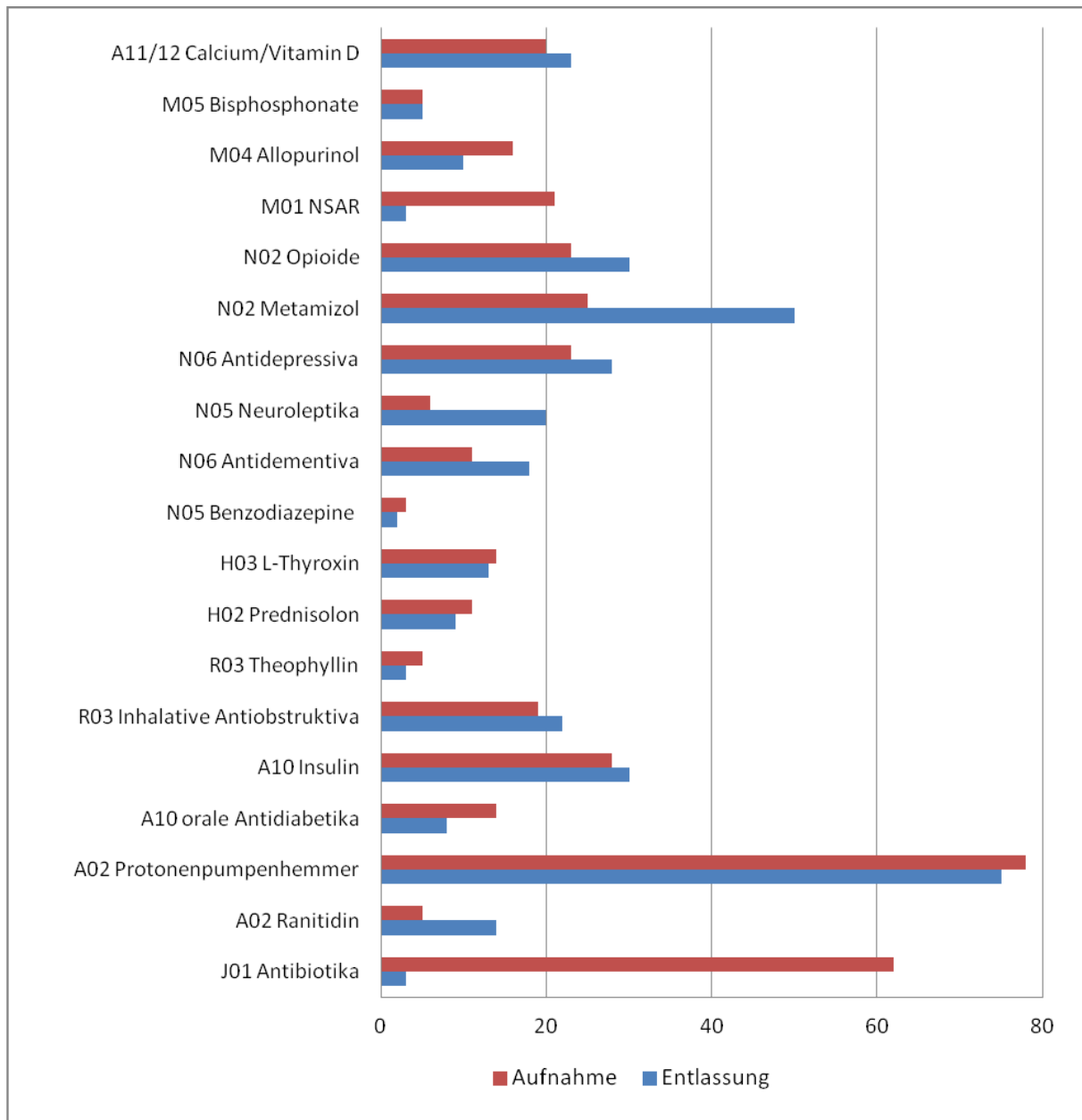


Abb. 4b: Summe der häufigsten Medikamente/Medikamentengruppen bei stationärer Aufnahme und zum Zeitpunkt der Entlassung

4.2.4. Verhältnis der Medikamente nach ATC

Bereits aus den Abbildungen 4a und 4b wird ersichtlich, dass ein großer Teil der Medikamente durch Kardiovaskularia und Antithrombotika (ATC B und C) gebildet wird. In Abbildung 5 ist das Verhältnis der Medikamente mit ATC B und C im Vergleich zu allen anderen (hier ATC A, H, M, N und R) dargestellt. Fast ausschließlich auf den stationären Aufenthalt begrenzte Arzneimittel wie Antibiotika und NMH wurden hier nicht berücksichtigt.

Mit einer Summe von 501 Medikamenten bei Aufnahme haben Kardiovaskularia und Antithrombotika einen Anteil von 61 % an der Gesamtmedikation. Bei Entlassung reduzierte sich dieser auf 51 %, was einer absoluten Reduktion von 141 Arzneimitteln mit ATC B und C bei allen 123 Patienten entspricht. Wie in Abbildung 4a und 4b ersichtlich, wird dies insbesondere durch den Rückgang von Diuretika, Antihypertensiva und Digitalisglykosiden hervorgerufen. Die Anzahl der Medikamente mit anderen ATC-Codes stieg dabei leicht an.

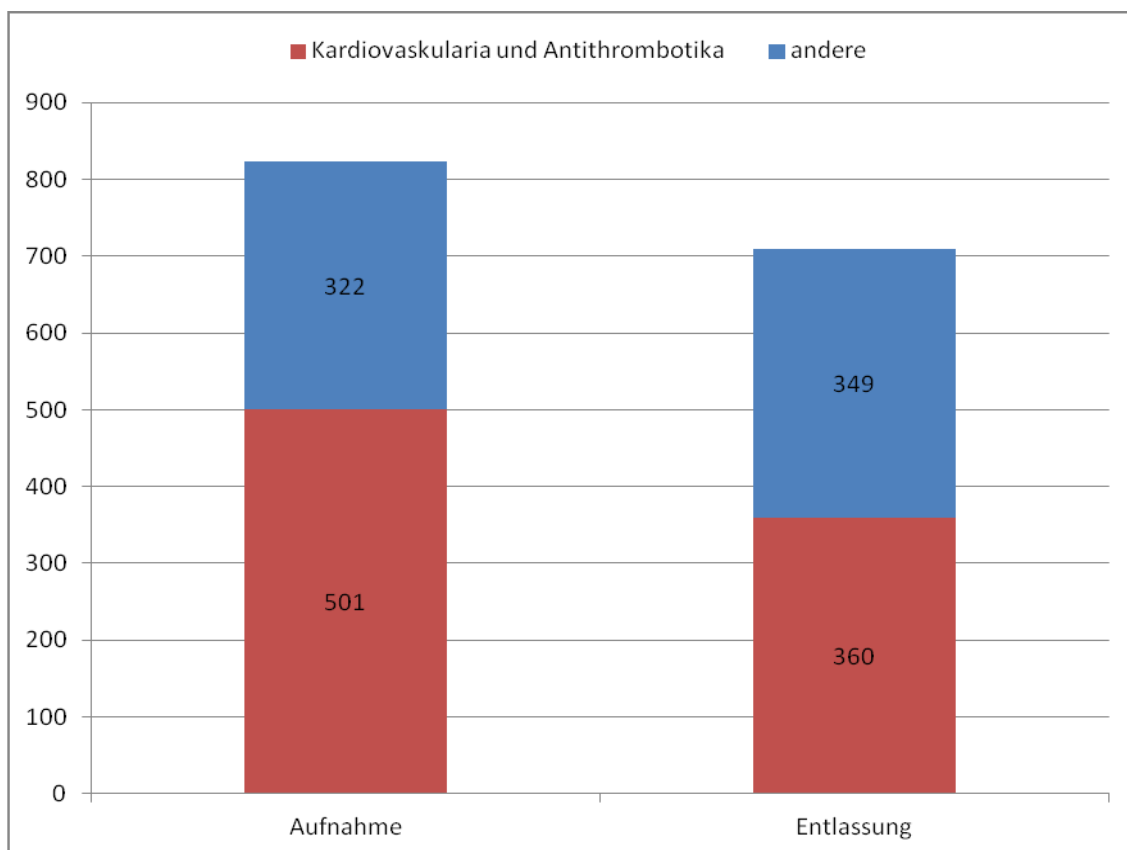


Abb. 5: Verordnete Medikamente bei Aufnahme und Entlassung

4.2.5. Verordnungen begrenzt auf den stationären Aufenthalt

Unten stehend sind die häufigsten Medikamentengruppen bzw. Wirkstoffe ersichtlich, die passager, also nur während einer begrenzten Zeit der stationären Behandlung (1 Tag bis 77 Tage maximal) zur Dauermedikation ergänzt wurden.

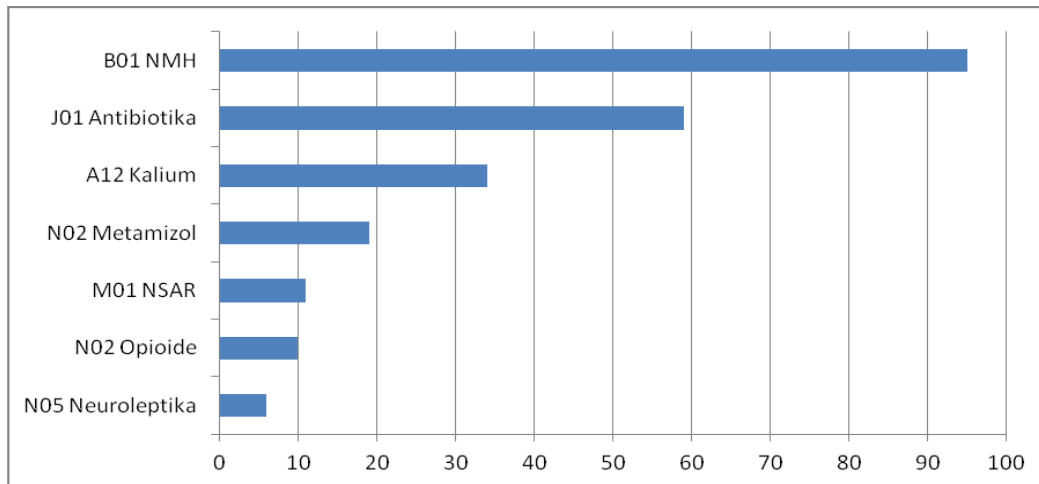


Abb. 6: Häufigste passagere Verordnungen während des stationären Aufenthalts

4.2.6. Neuverordnungen über den Entlassungszeitpunkt hinaus

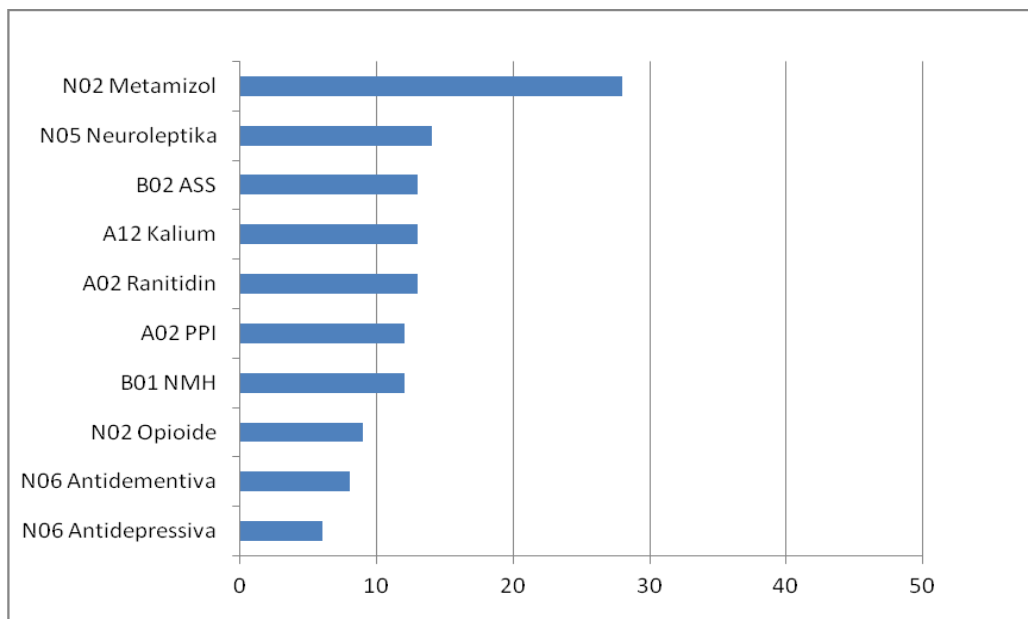


Abb. 7: Häufigste Neuverordnungen über den Entlassungszeitpunkt hinaus

Abbildung 7 zeigt die häufigsten Medikamente bzw. Medikamentengruppen, die zum Entlassungszeitpunkt hinzugekommen waren. Während die Einnahme von NSAR, wie in Abb. 4 ersichtlich, deutlich zurückging, zeigte sich im Hinblick auf die Schmerztherapie ein Zuwachs zugunsten von Opioiden und Metamizol, wobei letzteres das am häufigsten neu verordnete Medikament war. Zur Behandlung bzw. Prophylaxe säure-bedingter Erkrankungen wurde anstelle von Protonenpumpenhemmern der H₂-Rezeptorblocker Ranitidin eingesetzt.

4.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Insgesamt konnten 123 Leit-UAW und 143 Begleit-UAW aus den verschiedenen für die Auswertung festgelegten Organsystembereichen ermittelt werden, was insgesamt 266 UAW entspricht. Auf die Leit-UAW wird in den folgenden Auswertungen näher eingegangen. Tabelle 1 zeigt in Spalte 2 die absoluten Zahlen für die Leit-UAW in absteigender Häufigkeit und in Spalte 3 die Summe von Leit- und Begleit-UAW als Gesamtzahl der betreffenden UAW.

4.3.1. Häufigkeiten der UAW nach betroffenem Organsystem

Tab. 1: Leit-UAW und Gesamt-UAW in Zahlen

Bezeichnung der UAW	Leit-UAW	Gesamt-UAW
Kardiovaskuläre	43	82
Hypotonie	27	64
Bradykarde HRST	11	13
Tachykarde HRST	2	2
Kardiale Dekompensation	3	3
Gastrointestinale	29	32
<i>Clostridium difficile</i> ass. Diarrhoe	26	29
Diarrhoe (antibiotikaassoziiert)	3	3

Endokrin-metabolische	25	114
Hyperglykämie	2	2
Hypoglykämie	4	8
Elektrolytstörung	11	69
Exsikkose	6	17
Nierenfunktionsstörung	2	18
Hämatologisch-lymphatische	17	20
Blutung	15	18
Leukozytopenie	2	2
Neurologisch-psychiatrische	9	18
Extrapyramidalmotorische Störungen	5	6
Aufmerksamkeits- und Bewusstseinsstörungen	4	12
Summe	123	266

4.3.2. Verhältnis von Leit-UAW und Gesamt-UAW

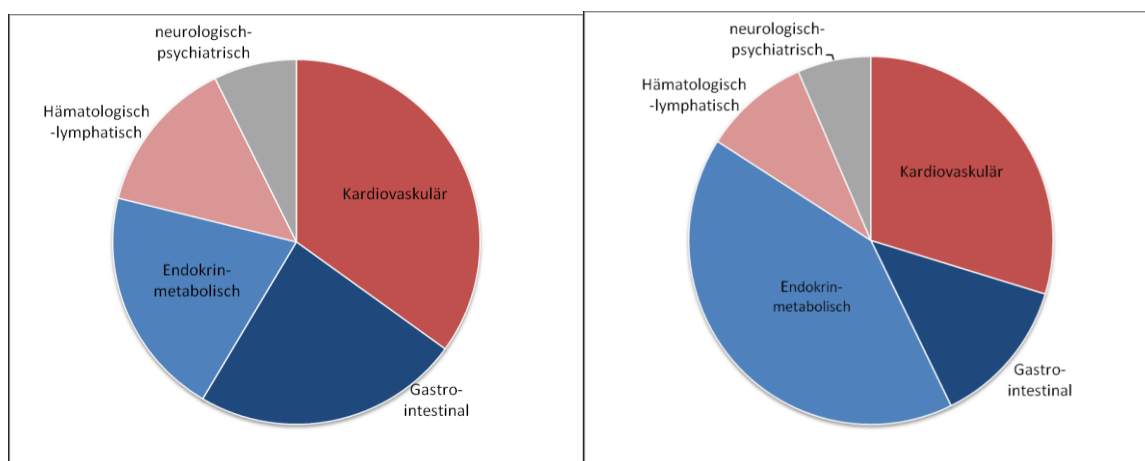


Abb. 8a: Anteile der Leit-UAW

Abb. 8b: Anteile der Gesamt-UAW

In Abbildung 8a und 8b wurden zur Veranschaulichung die prozentualen Anteile der UAW für die Leit-UAW und die organsystembezogene UAW-Gesamtzahl dargestellt. Bei den

Leit-UAW dominierten kardiovaskuläre Störungen im Sinne von iatrogenen Hypotonien, Blutungen und bradykarden Herzrhythmusstörungen gefolgt von gastrointestinalen UAW mit dem Hauptvertreter der *Clostridium difficile* assoziierten Diarrhoe. Bei den Gesamt-UAW war die Kategorie der endokrin-metabolischen UAW, die zu 56 % aus Elektrolytstörungen gebildet wurde, anteilmäßig am größten.

Im Folgenden sollen die UAW im Hinblick auf verdächtige Medikation, klinische Relevanz, Alternativursachen und Komorbidität, Assoziation zu anderen UAW und UAW-Ausgang im Einzelnen erläutert werden.

4.3.3. Kardiovaskuläre UAW

4.3.3.1. Hypotonie

Patienten im Überblick	Leit- UAW	Begleit- UAW	Frauen	Männer	Median Anz. Medikamente stationär	Median Diagnosen pro Patient	Median Verweildauer
64	27	37	50	14	9	6	22

Bei 27 Patienten wurde eine medikamentös assoziierte Hypotonie als Leit-UAW aus den Entlassberichten ermittelt. In 37 Fällen lag eine Hypotonie als Begleit-UAW vor, das heißt wenn neben einer anderen UAW wiederholt systolische Blutdruckwerte von ≤ 100 mmHg und/oder diastolische Werte < 60 mmHg gemessen wurden.

Alle 64 Patienten mit Hypotonie erhielten eine Kombinationstherapie aus Antihypertensiva und Diuretika. Als Indikation konnten die arterielle Hypertonie, hypertensive bzw. koronare Herzerkrankung, Vorhofflimmern und Niereninsuffizienz ermittelt werden. Bei drei Patienten fand sich in den Diagnosen keine Begründung für die antihypertensive Medikation. Bei 25 Patienten war ein Diabetes mellitus Typ II bekannt, was ebenfalls im Zusammenhang mit der Blutdruckeinstellung zu berücksichtigen ist.

Tabelle 2: Patienten mit Leit-UAW Hypotonie mit blutdruckwirksamer Medikation und ihren Blutdruckwerten

Pat Nr.	Alter	Beschreibung	Klinische Relevanz	Verdächtige Medikamente	RR max syst/diast in mmHg	RR min syst/diast in mmHg	RR med. syst/diast in mmHg	UAW Ausgang
10	92	Hypotonie mit Schwindel, Sturz stationär (Tramal/AH)	3	Torasemid Amlodipin Molsidomin Mirtazapin Tramadol	145/70	110/50	130/60	wiederhergestellt
11	83	Hypotonie mit Schwäche und Schwindel, V.a. Synkope	3	Valsartan Metoprolol	150/70	80/40	103/52	wiederhergestellt
13	88	Hypotonie , Schwindel, Sturz stationär	3	Torasemid Enalapril Carvedilol Eunerpan Citalopram	140/80	95/50	100/60	wiederhergestellt
15	85	Hypotonie, Hypokaliämie	2	Reserpin Furosemid HCT	140/70	90/50	120/60	gebessert
19	80	Hypotonie Hypokaliämie unter Diuretika	2	Torasemid HCT Valsartan Bisoprolol Isosorbiddinitrat	140/70	95/55	110/60	gebessert
21	84	Hypotonie und Hypokaliämie	2	HCT Xipamid Ramipril	140/60	94/47	111/64	gebessert
24	82	Hypotonie mit rezidivierenden Stürzen, Hypokaliämie unter Erhöhung von HCT	3	HCT Bisoprolol	140/90	85/55	110/60	gebessert
25	90	Hypotonie mit Schwindel und Schwäche	2	HCT Ramipril Metoprolol	100/55	80/40	81/49	gebessert

Pat Nr.	Alter	Beschreibung	Klinische Relevanz	Verdächtige Medikamente	RR max syst/diast in mmHg	RR min syst/diast in mmHg	RR med. syst/diast in mmHg	UAW Ausgang
30	75	Hypotonie	2	Lisinopril Bisoprolol Isosorbitdinitrat	140/90	100/55	112/62	gebessert
38	80	Hypotonie	2	Ramipril Pentaerythryl- tetranitrat	140/90	105/51	111/70	gebessert
39	81	Hypotonie	2	Torasemid HCT Valsartan Oxycodon + Naloxon	160/90	80/40	95/60	gebessert
42	81	Hypotonie, Hypokaliämie	2	Xipamid HCT Ramipril Carbamazepin	140/80	105/55	119/64	wiederher- gestellt
45	75	Hypotonie	2	Metoprolol Oxycodon + Naloxon	110/70	100/50	95/59	gebessert
54	95	Hypotonie (Z.n.Sturz mit Schenkelhalsfrak- tur bei Synkope, Schwindel), Hypokaliämie und Nierenfunktionsver- schlechterung	3	Torasemid HCT Bisoprolol Isosorbitdinitrat	120/70	100/60	110/60	gebessert
62	66	Hypotonie	2	Ramipril Amlodipin	120/80	100/50	110/66	gebessert
74	86	Hypotensive RR- Schwankungen mit Synkope (mäßige Bradykardie unter Beta-Blocker)	3	Ramipril Bisoprolol	150/80	110/50	125/60	noch nicht wieder- hergestellt
75	89	Hypotonie, rezidivierende Stürze und Sturz stationär, geringe Hypoglykämie unter Insulin	3	Torasemid Valsartan Amlodipin Metoprolol Moxonidin Tramadol	160/70	80/40	130/60	gebessert
87	87	Hypotonie	2	Ramipril Amlodipin Metoprolol	140/80	90/50	128/68	gebessert

Pat Nr.	Alter	Beschreibung	Klinische Relevanz	Verdächtige Medikamente	RR max syst/diast in mmHg	RR min syst/diast in mmHg	RR med. syst/diast in mmHg	UAW Ausgang
89	78	Hypotonie, Hypokaliämie	2	HCT Lisinopril Valsartan Amlodipin Metoprolol Risperidon	130/80	70/40	111/59	wiederher- gestellt
92	84	Hypotonie mit Schwindel und Schwäche	2	HCT Lisinopril Valsartan Amlodipin Metoprolol Tilidin+Naloxon Nitrazepam	130/80	95/45	112/63	gebessert
96	81	Hypotonie	2	Torasemid HCT Enalapril Amlodipin Carvedilol Pentaerythryl- tetranitrat	150/80	95/55	124/68	wiederher- gestellt
97	78	Hypotonie, Hypokaliämie	2	HCT Valsartan Lercanidipin Bisoprolol Pentaerythryl- tetranitrat	125/70	90/45	110/58	wiederher- gestellt
111	81	Hypotonie mit Schwindel und Synkopen, Hypokaliämie	3	Furosemid HCT Valsartan, Metoprolol	120/80	90/50	100/60	gebessert
113	68	Hypotonie	2	Torasemid , HCT, Valsartan, Amlodipin, Tramadol retard	150/80	120/50	130/60	noch nicht wieder- hergestellt
114	78	Hypotonie, Hyperkaliämie	2	Xipamid, Ramipril, Bisoprolol	120/80	90/60	120/60	gebessert
117	88	Hypotonie, Hypokaliämie	2	Torasemid, Ramipril, Amlodipin	160/90	100/40	114/53	wiederher- gestellt
119	74	Hypotonie, Hypokaliämie	2	Torasemid, Ramipril, Metoprolol	130/80	100/50	110/55	noch nicht wieder- hergestellt

Verdächtige Medikation

Wie in Tabelle 2 ersichtlich, wurden in erster Linie Antihypertensiva und Diuretika verdächtigt, die auch meist in diesem Zusammenhang reduziert oder abgesetzt wurden.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass bei 7 Patienten mit Hypotonie als Leit-UAW und 12 mit Begleit-UAW Opioide eingenommen wurden, die insbesondere bei Volumenmangel eine Hypotension verstärken können.

Symptome/Folgen

Bei zwei Patienten (39 und 87) wurde eine Verbesserung des Allgemeinzustands bzw. der Kognition nach Normalisierung der Blutdruckwerte beschrieben.

Bei drei Patienten (10, 11 und 13) führte eine Reduktion der Antihypertensiva zur Besserung der Schwindel-Symptomatik. Bei Patient 13 wurde in diesem Zusammenhang außerdem die Kombination von Melperon und Citalopram verdächtigt.

Klinische Relevanz

Bei Patienten mit Grad 3 wurden eine Langzeit-Blutdruckmessung und eine Langzeit-Echokardiographie sowie eine Kipptischuntersuchung zum Ausschluss einer orthostatischen Dysregulation durchgeführt. Zum Teil war eine parenterale Flüssigkeitssubstitution nötig.

Alternativursachen/Komorbidität

Sechs Patienten hatten im Vorfeld einen Sturz mit Femur- bzw. Schenkelhalsfraktur erlitten, was möglicherweise durch postoperative Immobilisierung, Anämie oder Kreislaufstörungen zu hypotensiven Werten beigetragen haben kann.

Bei fünf Patienten lag eine antibiotisch behandelte Infektion vor, die ebenfalls mit erniedrigten Blutdruckwerten assoziiert sein kann.

Assoziation zu anderen UAW

Patienten mit Leit-UAW Hypotonie erlitten außerdem die UAW Hypokaliämie (n = 11), Hyperkaliämie (n = 1) und Nierenfunktionsverschlechterung (n = 1) und Bradykardie (n = 1). Als Begleit-UAW war die Hypotonie vergesellschaftet mit Hypokaliämie (n = 17), Diarrhoe (n = 16), Exsikkose (n = 8), Blutung, Nierenfunktionsverschlechterung (n = 4) und Hyponatriämie (n = 4).

UAW-Ausgang

Bei dem Großteil der Patienten normalisierten sich die Blutdruckwerte nach Reduktion der Antihypertensiva bzw. Diuretika. Als wiederhergestellt wurden 8 Patienten bezeichnet, deren dokumentierte Blutdruckwerte eine untere Grenze von 120/70 mmHg nicht mehr unterschritten. Bei 16 Patienten war dies noch gelegentlich der Fall, die meisten RR-Werte lagen jedoch in den Normbereich. Hypertensive Werte entwickelten sich nicht.

In 3 Fällen waren weiterhin nahezu durchgängig hypotensive Werte zum Entlassungszeitpunkt vorliegend, wobei Reduktionen blutdruckwirksamer Medikamente hier besonders gering waren.

Verordnungen von Antihypertensiva/Diuretika in der UAW-Population

Tabelle 3 stellt die Verordnungszahlen der Antihypertensiva/Diuretika bei Patienten mit Hypotonie als Leit- und Begleit UAW zur Aufnahme (bzw. zum Zeitpunkt des Auftretens der UAW) und zur Entlassung dar. Weiterhin wird die Anzahl der in ihrer Dosis reduzierten Verordnungen angegeben.

Tab. 3: Summe der Antihypertensiva/Diuretika bei Pat. mit Leit-UAW und Begleit-UAW

Medikation	Alle (n=123)	Patienten mit UAW Hypotonie (n = 64)			Anteil des AM bei Hypo- tonie
	Σ Aufnahme	Σ Aufnahme	Σ Ent- lassung	Σ Dosis- Reduktion	
Schleifendiuretika	63	36	20	7	57 %
Thiaziddiuretika	60	32	17	4	53 %
Aldosteronantagonisten	17	9	5	1	52 %
ACE-Hemmer	74	42	23	13	56 %
Angiotensinrezeptorblocker	20	15	8	3	75 %
Calciumantagonisten	34	21	10	3	62 %
Betablocker	67	37	33	12	55 %
Nitrate	17	14	8	3	82 %
Antisymphotonika	8	4	1	0	50 %

Wie in Tabelle 3 ersichtlich, unterscheiden sich die prozentualen Anteile der Arzneimittel- anwendungen von Schleifendiuretika, Thiaziddiuretika, Aldosteronantagonisten, Beta- blockern und Antisymptotonika bei Hypotonie-Patienten nur unwesentlich voneinander. Nitrate waren hingegen bei Hypotonie mit 82 % aller Verordnungen hier deutlich stärker vertreten. Auch bei Angiotensinrezeptorblockern und Calciumantagonisten ist diese Tendenz erkennbar. Betablocker wurden bei Hypotonie fast immer weiterverordnet, jedoch bei knapp der Hälfte der Patienten in reduzierter Dosis. In den folgenden Diagrammen ist das Verordnungsverhalten der häufigsten Antihypertensiva und Diuretika bei allen 123 UAW- Patienten dargestellt. Hier ist ebenfalls erkennbar, dass das Absetzen und die Dosis-Reduktion im Vergleich zu Neuverordnungen auch bei der Gesamtheit der Patienten überwiegen.

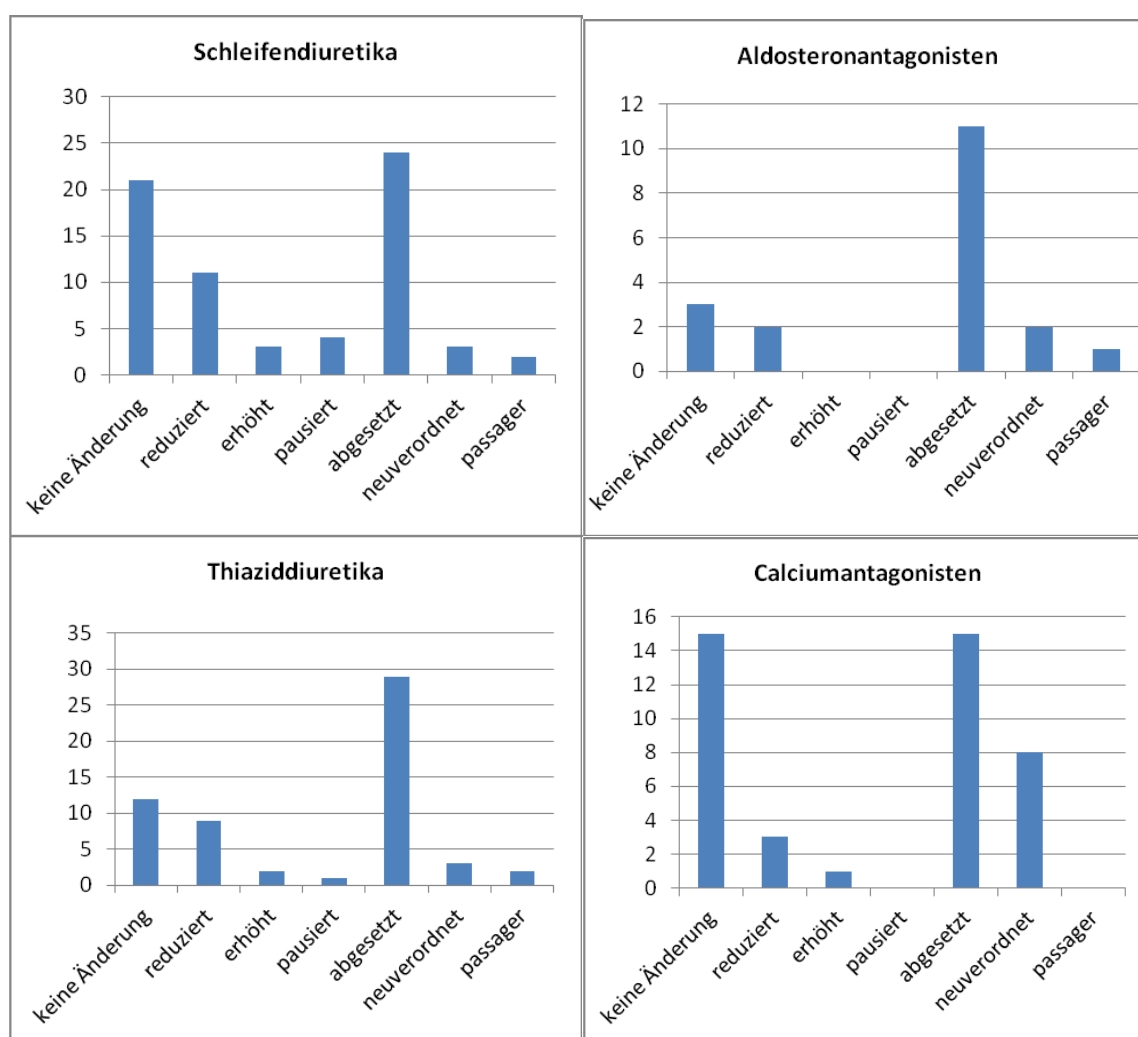


Abb. 9a: Veränderung der Medikation aller UAW-Patienten im stationären Verlauf in Bezug auf Kardiovaskularia (Schleifen- und Thiaziddiuretika, Aldosteronantagonisten und Calciumantagonisten)

Neuerordnungen von Antihypertensiva und Diuretika waren bei allen UAW-Patienten selten, mit 8 Fällen erzielten die Calciumantagonisten dabei den stärksten Zuwachs. Aldosteronantagonisten, Angiotensin-Rezeptorblocker und Nitrate wiesen allgemeine niedrige Verordnungszahlen auf.

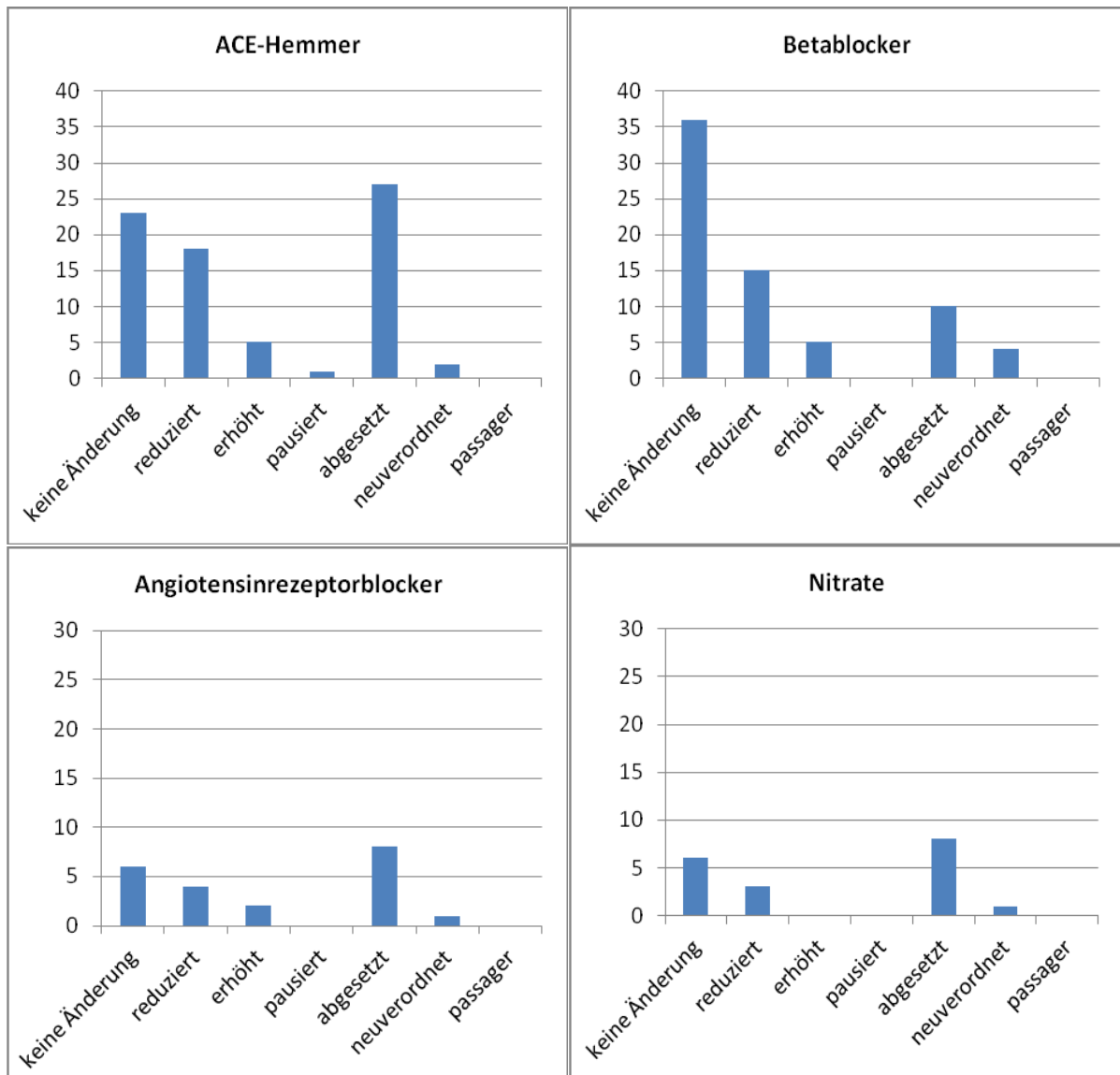


Abb. 9b: Veränderung der Medikation aller UAW-Patienten im stationären Verlauf in Bezug auf Kardiovaskularia (ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptor- und Betarezeptorblocker und Nitrate)

Hypotonie in Zusammenhang mit Kombinationen von Antihypertensiva

In dem folgenden Säulendiagramm ist die Anzahl der Patienten mit verschieden umfangreicher antihypertensiver Kombinationstherapie dargestellt.

Abbildung 10 zeigt für die Patienten ohne hypotone Blutdruckwerte sowie für die Patienten mit Leit- bzw. Begleit-UAW Hypotonie das Verhältnis der Patientenanzahl zur Anzahl der eingenommenen Antihypertensiva/Diuretika pro Patient.

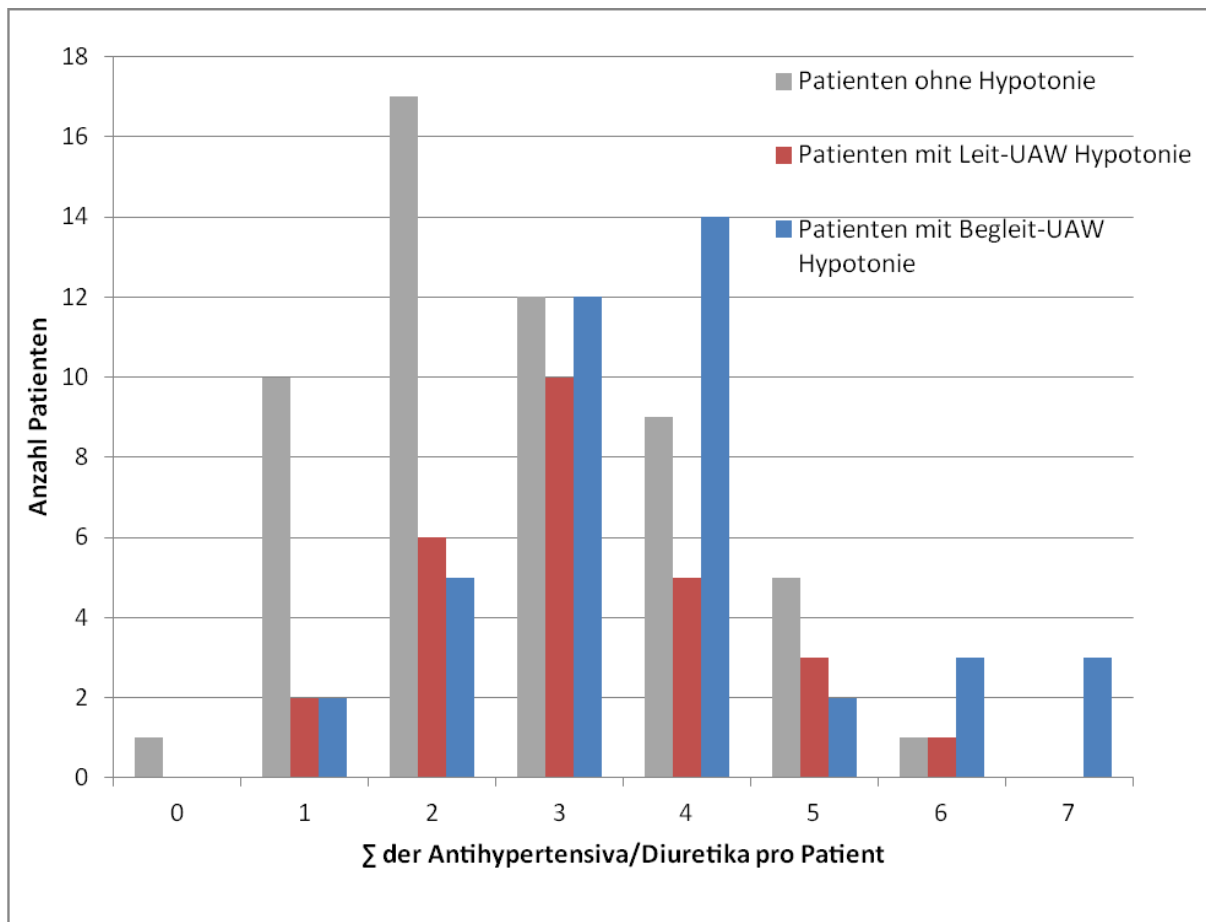


Abb. 10: Summe der Antihypertensiva/Diuretika pro Patient für die Patienten ohne Hypotonie, Leit-UAW Hypotonie und Begleit-UAW Hypotonie

Wie aus Abbildung 10 und Tabelle 4 ersichtlich, war der Umfang der antihypertensiven Therapien bei Patienten ohne Hypotonie im Vergleich zur Gesamtheit der Hypotonie-Patienten geringer, 73 % (n = 40) erhielten lediglich 1 bis 3 Wirkstoffe gleichzeitig.

Bei Patienten mit Leit-UAW Hypotonie war dies bei zwei Dritteln der Fall, in der Gruppe mit Begleit-UAW nahmen nur 46 % 1 bis 3 Antihypertensiva ein.

Hier wurde bei mehr als der Hälfte der Patienten (54 %) eine Kombination von 4 - 7 Medikamenten verabreicht.

Tab. 4: Umfang der antihypertensiven Medikation

Summe der Antihypertensiva/ Diuretika	Ohne Hypotonie	Leit-UAW Hypotonie	Begleit-UAW Hypotonie
0 bis 3	40 (73 %)	18 (66,7 %)	19 (46 %)
4 bis 7	15 (27 %)	9 (33,5 %)	22 (54 %)

4.3.3.2. Herzrhythmusstörungen

Patienten im Überblick	Leit-UAW	Begleit-UAW	Frauen	Männer	Median Anz. Medikamente stationär	Median Diagnosen pro Patient	Median Verweildauer
15	13	2	12	3	9	7	21

Es wurden insgesamt 13 Fälle bradykarder Herzrhythmusstörungen unter Betablockern und/oder Digitalisglykosiden ermittelt, die aufgrund der Störung abgesetzt bzw. reduziert wurden. Bei einem Patienten, der bereits mit einem Betablocker vorbehandelt war, konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der neu begonnenen antidementiven Therapie in Form von Donepezil und einer schweren Bradyarrhythmie mit zeitweisem Kammerersatzrhythmus beobachtet werden. Nach Absetzen war die Bradyarrhythmie reversibel.

In zwei Fällen konnten tachykarde Rhythmusstörungen unter betaadrenerger Therapie als Leit-UAW erfasst werden. Bei einem dieser Patienten wurde nach Absetzen von Salmeterol und Ipratropiumbromid eine Normalisierung der tachyarrhythmischen EKG-Veränderungen mit ventrikulären und supraventrikulären Extrasystolen beschrieben. In dem zweiten Fall handelte es sich um eine Tachykardie bei Theophyllinüberdosierung, was zum Absetzen der Medikation führte.

Tab. 5: Herzrhythmusstörungen

Pat Nr.	Alter	Beschreibung	Klinische Relevanz	Verdächtige Medikation	UAW-Ausgang
3	82	bradykardes VHF mit Hypotonie	2	Metoprolol Digitoxin	wiederhergestellt
8	96	Bradykardie	3	Bisoprolol Digitoxin	wiederhergestellt
9	79	Bradykardie	2	Digitoxin	wiederhergestellt
17	85	Bradyarrhythmie mit zeitweisem Kammerersatzrhythmus nach Neuverordnung von Donepezil	3	Donepezil Metoprolol	wiederhergestellt
44	83	Bradykardie bei Digitalisüberdosierung	3	Digitoxin	wiederhergestellt
63	89	bradykarde HRST	2	Bisoprolol Digitoxin	gebessert
65	82	Bradykardie mit Synkope und Sturz bei Digitalisüberdosierung	4	Bisoprolol Digitoxin	wiederhergestellt
73	86	Bradykarde HRST mit orthostatatischer Dysregulation, rezidivierende Stürze	3	Metoprolol	wiederhergestellt
82	82	Bradykardie mit orthostatischer Dysregulation	2	Bisoprolol	wiederhergestellt
91	96	Bradykarde HRST mit Schwindel	3	Metoprolol Digitoxin	wiederhergestellt
99	96	bradykardes VHF	3	Digitoxin	wiederhergestellt
52	94	Tachykardes VHF unter Theophyllin-überdosierung	3	Theophyllin, (Salbutamol, Atrovent)	wiederhergestellt
121	73	Tachykarde HRST (SVES+VES) bei Hyperkaliämie unter	3	Salmeterol, Ipratropium- bromid Spironolakton Etoricoxib	gebessert

Symptome/Folgen

Bei einer Patientin (Pat. 17) war im Vorfeld eine Schrittmacherimplantation aufgrund der Sinusbradykardie erfolgt. Nach Beendigung der überdosierten Medikation mit Digitalisglykosiden kam es zu einer spontanen Konversion in einen normofrequenten Sinusrhythmus. Bei einer gestürzten Patientin (Pat. 65) wurde eine kardiogene Synkope aufgrund der Digitalisüberdosierung vermutet. Bei Patient 73 und 82 wurde in Zusammenhang mit der Bradykardie eine orthostatische Dysregulation beschrieben, wobei hier auch andere Medikamente wie Diuretika und Antihypertensiva zu berücksichtigen waren.

Klinische Relevanz

Im Mittel handelte es sich bei HRST um UAW mit hoher klinischer Relevanz, da bei den Patienten ein längerfristiges EKG-bzw. Blutdruckmonitoring oder wiederholte Kontrollen notwendig waren.

Alternativursachen/Komorbidität

Alle Patienten wiesen kardiovaskuläre Vorerkrankungen bzw. Risikofaktoren auf, die das Auftreten spontaner Rhythmusstörungen begünstigen, darunter hypertensive Herzerkrankung (n = 9), Vorhofflimmern (n = 5), Diabetes mellitus (n = 3).

Bei dem Patienten mit Theophyllinüberdosierung (Pat. 52) lag eine Pneumonie als alternative Ursache für die Tachykardie vor.

Assoziation zu anderen UAW

8 Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Rhythmusstörungen eine Verschiebung der Kaliumhomöostase im Sinne von Hyperkaliämie (n = 1) und Hypokaliämie (n = 7) auf, die möglicherweise Diuretika-assoziiert waren.

4.3.3.3. Kardiale Dekompensation

Patienten im Überblick	Leit- UAW	Begleit- UAW	Frauen	Männer	Median Anz. Medikamente stationär	Median Diagnosen pro Pat.	Median Verweildauer
3	3	0	2	1	10	10	27

Bei drei Patienten wurde eine kardiale Dekompensation mit der Medikation in Verbindung gebracht, wobei in einem Fall (Pat. 122) eine akute Verschlechterung mit Luftnot, Unterschenkelödemen und RR-Anstieg nach Neuverordnung von Etoricoxib direkt beobachtet werden konnte und nach Absetzen der Medikation sowie unter diuretischer Therapie reversibel war.

Bei einem 83-jährigen Patienten (Pat. 53) wurde ein erhöhter Digitoxin-Spiegel als wesentliche Ursache für die Dekompensation eines chronischen Cor pulmonale angegeben, da es nach Absetzen zu einer deutlichen Verbesserung der myokardialen Pumpfunktion kam.

Im Fall einer Patientin mit COPD (Pat. 108) wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der kardialen Dekompensation mit diastolischer Relaxationsstörung und der Theophyllin-Medikation dokumentiert. Das in der Begleitmedikation enthaltene Etoricoxib wurde ebenfalls abgesetzt.

Tab. 6: Kardiale Dekompensation

Pat Nr.	Alter	Beschreibung	Klinische Relevanz	Verdächtige Medikation	UAW-Ausgang
53	83	Kardiale Dekompensation unter Digitoxin bei Cor pulmonale, initiale Hypokaliämie unter Diuretika	4	Digitoxin Ibuprofen	wiederhergestellt
108	82	Kardiale Dekompensation	4	Theophyllin Etoricoxib	wiederhergestellt
122	88	Kardiale Dekompensation nach Neuverordnung von Etoricoxib, Hyperkaliämie unter Spironolakton und Ibuprofen	4	Etoricoxib Spironolakton Ibuprofen	wiederhergestellt

Klinische Relevanz

Alle drei Fälle waren potenziell lebensbedrohlich und erfüllten damit die Kriterien für schwerwiegende UAW.

Alternativursachen/Komorbidität

Bei Patient 53 war ein Vorhofflimmern und bei Patient 108 eine COPD vorbekannt, weshalb in diesen Fällen auch eine akute Dekompensation der kardialen Grunderkrankung in Betracht kommt.

4.3.4. Gastrointestinale UAW

Clostridium difficile assoziierte Diarrhoe und Antibiotika-assoziierte Diarrhoe

Patienten im Überblick	Leit- UAW	Begleit- UAW	Frauen	Männer	Median Anz. Medikamente stationär	Median Diagnosen pro Patient	Median Verweildauer
32	29	3	19	13	10	7	32

Bei allen 725 Fällen wurden 29 Patienten mit einer CDAD ermittelt, was jeweils mit Hilfe des Enterotoxinnachweises bestätigt werden konnte und weitere 3 Fälle einer Antibiotika assoziierten Diarrhoe ohne Erregernachweis. Dies entspricht einer Inzidenz von 4,4 % für durch Antibiotika verursachte Durchfallerkrankungen im Beobachtungszeitraum 1/2008 bis 3/2009. Von den 123 Patienten der UAW-Population erhielten 61 eine Antibiose, die demnach zu 52% mit einer Diarrhoe verknüpft war.

Tab. 7: *Clostridium difficile* assoziierte Diarrhoe und AAD

Pat Nr.	Alter	Beschreibung	Klinische Relevanz	Verdächtige Medikation	UAW-Ausgang
12	87	CDAD rezidivierend nach AB mit Hypotonie unter Antihypertensiva/Diuretika und Hypokaliämie	4	Piperacillin + Tazobactam, Ciprofloxazin, Pantoprazol	wiederhergestellt
14	83	CDAD nach Antibiose, mit Exsikkose/ Hypotonie	4	Ampicillin + Sulbactam, Imipenem, Ciprofloxazin	fortbestehend bis Exitus letalis
18	99	CDAD rezidivierend nach Antibiose mit Hyponatriämie/ Hypokaliämie unter bei Diarrhoe und Diuretikatherapie	4	Piperacillin + Tazobactam, Cefuroxim, Pantoprazol	noch nicht wieder hergestellt
20	87	CDAD komplizierte, mit Hypotonie unter Antihypertensiva und Hautmykose bei Antibiose	4	Piperacillin + Tazobactam, Levofloxacin	noch nicht wieder hergestellt
26	83	CDAD unter Antibiose mit Hypokaliämie unter Diuretika	4	Piperacillin + Tazobactam, Pantoprazol	gebessert
28	86	CDAD rezidivierend nach Mehrfach- Antibiose mit Hypotonie unter Diuretika/Antihypertensiva	4	Piperacillin + Tazobactam, Moxifloxacin, Levofloxacin	wiederhergestellt
29	78	CDAD unter Antibiose mit Hypotonie + Hypokaliämie unter Diuretika/ Antihypertensiva	4	Piperacillin + Clavulansäure, Pantoprazol	gebessert
33	75	CDAD unter Antibiose + Chlorambucil mit Hypotonie unter Antihypertensiva, Hypoglykämie rezidivierend unter Glimepirid	4	Clindamycin, Doxycyclin, Cefuroxim, Levofloxacin, Chlorambucil, Pantoprazol	fortbestehend bis Exitus letalis
34	86	CDAD, rezidivierend nach Antibiose	4	Clarithromycin, Piperacillin + Tazobactam, Ceftriaxon, Pantoprazol	wiederhergestellt
35	75	CDAD bei Antibiose mit Hypotonie unter Diuretika/Antihypertensiva	4	Ceftriaxon, Moxifloxacin, Levofloxacin, Pantoprazol	gebessert
36	82	CDAD mit Exsikkose und Nierenfunktions-verschlechterung	4	Piperacillin+ Tazobactam, Imipenem, Pantoprazol	gebessert

Pat Nr.	Alter	Beschreibung	Klinische Relevanz	Verdächtige Medikation	UAW-Ausgang
37	79	CDAD rezidivierend mit blutiger Diarrhoe nach AB bei initial negativem Toxinnachweis mit Nierenfunktionsverschlechterung unter Diuretika/Antihypertensiva bei Hypalbuminämie	4	Piperacillin + Tazobactam, Ciprofloxazin, Pantoprazol	gebessert
47	84	CDAD unter AB mit Hypoglykämie unter Glimepirid	4	Piperacillin + Tazobactam, Ciprofloxazin	gebessert
50	75	CDAD unter AB und Delir mit Hypotonie unter Antihypertensiva bei fieberhaftem Infekt	4	Trimethoprim + Sulfametoxazol, Doxycyclin, Ceftriaxon, Ciprofloxazin	gebessert
51	57	CDAD rezidivierend unter AB mit Exsikkose und prärenalem Nierenversagen unter Antihypertensiva/ Diuretika	4	Ceftriaxon, Piperacillin + Clavulansäure	noch nicht wiederhergestellt
55	75	CDAD unter Antibiose	4	Levofloxacin, Imipenem + Cilastatin	gebessert
58	81	CDAD nach Avalox, Hypokaliämie unter Torasemid	4	Moxifloxacin	gebessert
60	75	CDAD rezidivierend unter Antibiose	4	Clindamycin, Ceftazidim	Wiederhergestellt
68	88	Clostridien und Candidainfektion nach Mehrfach-Antibiose mit Hyponatriämie, Hypokaliämie und Hypotonie unter Diuretika / Antihypertensiva	4	Amoxicillin + Clavulansäure, Piperacillin + Tazobactam, Cotrimoxazol + Sulfamethoxazol, Moxifloxacin	gebessert
71	84	Clostridienenteritis nach Antibiose mit Hypokaliämie unter HCT sowie Hypoglykämie unter Pioglitazon	4	Amoxicillin + Clavulansäure, Piperacillin+ Tazobactam, Ampicillin, Gentamicin, Flucloxacillin, Clindamycin	wiederhergestellt
77	87	Clostridienenteritis nach Antibiose, Vigilanzminderung unter Risperdal	4	Clacithromycin, Amoxicillin+Clavulansäure, Piperacillin+Tazobactam	wiederhergestellt
86	84	Clostridienenteritis unter Levofloxacin mit Nierenfunktionsverschlechterung unter Ramipril	4	Levofloxacin	wiederhergestellt

Pat Nr.	Alter	Beschreibung	Klinische Relevanz	Verdächtige Medikation	UAW-Ausgang
88	84	Clostridienenteritis kompliziert, Digitalisüberdosierung bei Albuminmangel	4	Moxifloxacin, Meropenem	gebessert
95	86	Clostridienenteritis nach Antibiose	4	Piperacillin + Clavulansäure, Clindamycin, Cefuroxim	gebessert
103	78	Clostridienenteritis nach Antibiose	4	Piperacillin+Tazobactam Moxifloxacin, Ceftriaxon, Clarithromycin,	wiederhergestellt
112	76	Clostridienenteritis und kutane Mykose nach Antibiose	4	Levofloxacin	gebessert
83	79	Diarrhoe, massive ohne Nachweis von Clostridien sowie Mundsoor nach Mehrfachantibiose	4	Levofloxazin, Trimethoprim + Sulfametoxazol, Cefuroxim	noch nicht wiederhergestellt
120	87	Diarrhoe, massive unter Antibiose ohne Clostridiennachweis sowie Hypokaliämie, und Hypotonie unter Diuretika / Antihypertensiva	4	Ampicillin + Sulbactam, Cefuroxim	gebessert
123	79	Diarrhoe ohne Nachweis von Clostridien unter Antibiose, Hypotonie iatrogen bereits vorher	4	Ciprofloxazin, Metronidazol	noch nicht wiederhergestellt

Verdächtige Medikation

Antibiotika:

Ohne Berücksichtigung der für die Therapie der Diarrhoe eingesetzten Präparate Vancomycin und Metronidazol ergab sich eine mittlere Anzahl von 2,5 verschiedenen Antibiotika pro Patient (Maximum: 6, Minimum: 1).

Tab. 8: Prozentualer Anteil von kombinierter und einfacher Antibiotikatherapie bei Patienten mit und ohne Diarrhoe

n = 61 Patienten mit Antibiotikatherapie	Monotherapie	kombinierte Antibiose
davon 32 mit Diarrhoe	6 (18 %)	26 (81 %)
davon 29 ohne Diarrhoe	24 (82 %)	5 (17 %)

Betrachtet man alle Patienten mit UAW, wurden **Aminopenicilline mit erweitertem Spektrum** in 35 Fällen insgesamt am häufigsten eingesetzt. **57 % dieser Patienten (n = 20)** entwickelte eine CDAD bzw. Antibiotika-assoziierte Diarrhoe (AAD), allerdings lag hier zu 85 % (n = 17) eine kombinierte Antibiose mit Fluorchinolonen, Cephalosporinen, Imipenem, Clindamycin oder Doxycyclin vor.

Die alleinige Einnahme von Piperacillin plus Tazobactam (Tazobac) war in 3 Fällen sehr wahrscheinlich mit der Entwicklung einer CDAD assoziiert, 12 Monotherapien durch Aminopenicilline mit erweitertem Spektrum blieben folgenlos.

22 UAW-Patienten erhielten mindestens ein **Fluorchinolon** (Levofloxacin und/oder Moxifloxacin), wobei **72 % (n=16)** eine CDAD bzw AAD entwickelten, davon 3 von 5 Patienten unter Monotherapie (13%). Weitere mit Fluorchinolonen kombinierte Antibiotikaklassen waren Tetracycline (n=2) und Carbapeneme (n=3).

Cephalosporine (Cefuroxim) kamen insgesamt bei 12 Patienten zum Einsatz, wobei in 4 Fällen mit Kombinationstherapie, jedoch bei keiner der 6 Monotherapien eine Clostridieninfektion oder AAD nachgewiesen wurde. 5 von insgesamt 6 kombinierten Antibiosen mit **Ceftriaxon** und 3 von insgesamt 4 mit **Clindamycin** wurde durch eine CDAD auffällig.

Clarithromycin war in 3 Kombinationen unter den CDAD Fällen enthalten, zweimal Trimethoprim + Sulfamethoxazol, einmalig Flucloxacillin, Ampicillin und Gentamicin.

In der folgenden Tabelle sind die Verordnungszahlen der am häufigsten eingesetzten Antibiotika und ihre Verteilung auf Mono-und Kombinationstherapien dargestellt. Auch hier geht hervor, dass unter Fluorchinolonen prozentual die häufigsten Diarrhoen auftraten.

Tab. 9: Prozentualer Anteil bestimmter Antibiotikaklassen in Monotherapie und Kombination bei Patienten mit Diarrhoe

Antibiotika- klasse	Anzahl Gesamt	In Kombi- nation	davon Diarrhoe	In Mono- therapie	davon Diarrhoe
Breitspektrum- Aminopenicilline	35	23	13 (56 %)	12	3 (25 %)
Fluorchinolone	22	17	13 (76 %)	5	2 (60 %)
Cephalosporine	12	6	4 (66 %)	6	0 (0 %)

Protonenpumpenhemmer:

Bei 19 der 26 Patienten wurde ein Protonenpumpenhemmer eingenommen, wobei der Therapiebeginn und die Dauer nicht nachvollziehbar waren. In lediglich 2 Fällen gab es eine Ulcusanamnese. Zwei Patienten hatten durch die Einnahme von ASS plus Clopidogrel ein erhöhtes Blutungsrisiko, ebenso ein Patient mit Diclofenac. Bei weiteren sechs Patienten war allein die Einnahme von ASS als möglicher Anlass für die PPI-Einnahme eruierbar, eine Ulcusanamnese bestand hier nicht oder war unklar.

Symptome/Folgen

Wie aus den Krankenakten ersichtlich, waren bei allen Patienten mobilisierende und rehabilitative Maßnahmen für die Dauer der Erkrankung eingeschränkt. Die durchschnittlich 80-jährigen Patienten hatten eine mittlere stationäre Verweildauer von 32 Tagen vs. 21 Tage bei Patienten ohne Diarrhoe. Die Symptomatik reichte von leichteren Durchfällen bis hin zu schwereren Verläufen mit Kreislauf- und Elektrolytstörungen.

In 6 Fällen wurde die CDAD als rezidivierend und in zwei Fällen als kompliziert bezeichnet.

Bei 94 % der Patienten war aufgrund der Durchfallerkrankung eine weitere Antibiotikatherapie mit Metronidazol und/oder Vancomycin nötig, was 28 der CDAD-Patienten und 2 der Patienten mit AAD betraf. (17 Patienten erhielten Metronidazol, 4 Vancomycin und 7 beide Wirkstoffe).

Klinische Relevanz

Alle Diarrhoen wurden aufgrund des verlängerten Krankenhausaufenthaltes als schwerwiegend eingestuft, was sich auch durch die mittlere Verweildauer von 32 Tagen bestätigen ließ.

Alternativursachen/Komorbidität

Als Alternativursache kam für 2 Patienten eine spontane virale Enteritis (zusätzlicher Nachweis von Rota- bzw. Noroviren) infrage, was letztendlich auch bei den anderen Fällen trotz fehlendem Nachweis nicht völlig ausgeschlossen werden kann. Bei Patient 33 war eine zusätzliche Immunschwäche bei Non-Hodgkin-Lymphom zu berücksichtigen.

In einem Fall von Antibiotika assoziierter Diarrhoe war differentialdiagnostisch die Unverträglichkeit der PEG-Sondenkost (Pat. 83), bei einem weiteren Patienten eine ischämische Colitis zu erwägen (Pat.123).

Assoziation zu anderen UAW

Bei den 32 betroffenen Patienten wurden im Mittel 2 UAW registriert, wobei die Hypotonie (n = 14) und die Hypokaliämie (n = 13), sowie die Nierenfunktionsstörung (n = 5) die häufigsten Begleit-UAW mit pathophysiologischem Zusammenhang darstellten.

Weiterhin wurde bei 7 Patienten eine mukokutane Pilzerkrankung beschrieben.

UAW-Ausgang

Zum Entlassungszeitpunkt war in 5 Fällen die Diarrhoe fortbestehend (noch nicht wieder hergestellt), bei 8 Patienten nicht mehr nachweisbar (wieder hergestellt) und bei 14 gebessert. Zwei von lediglich drei Todesfällen unter den UAW-Patienten befanden sich in der Gruppe der 26 CDAD-Patienten. Davon verstarb ein Patient in Folge terminaler Herzinsuffizienz nach erfolgreicher antibiotischer Therapie der Endokarditis, ein weiterer an den Folgen eines Lymphoms.

4.3.5. Endokrin-metabolische UAW

4.3.5.1. Hypoglykämie

Patienten im Überblick	Begleit- UAW	Gesamt	Frauen	Männer	Median Anz. Medikamente stationär	Median Diagnosen pro Patient	Median Verweildauer in Tagen
4	5	9	7	2	9,5	6,5	19

Es wurden 4 Patienten mit Leit-UAW Hypoglykämie unter Insulin dokumentiert.

Bei insgesamt 9 der 123 Patienten traten vor oder während des Aufenthaltes Hypoglykämien bzw. hypoglykämische Phasen mit unterschiedlicher Schwere auf, davon 5 unter Insulintherapie und 4 unter oralen Antidiabetika. Das Insulin wurde in 4 Fällen reduziert, in einem Fall pausiert.

Vier Patienten erhielten einen kardioselektiven Betablocker (in niedriger Dosis), der bei einem Patienten aufgrund niedriger Blutdruckwerte abgesetzt wurde.

Von allen 123 UAW-Patienten erhielten 30 eine Insulintherapie, die in 8 Fällen reduziert und in 2 Fällen erhöht wurde.

Bei 6 von 14 Patienten mit oralen Antidiabetika wurde die Medikation beendet (Glimepirid 2 x, Pioglitazon 2 x, Metformin 2 x, Glibenclamid 1 x), wobei in 2 Fällen statt dessen eine Insulintherapie begonnen wurde.

Tab. 10: Hypoglykämie

Pat Nr.	Alter	Beschreibung	Klinische Relevanz	Verdächtige Medikation	UAW-Ausgang
49	89	Übernahme bei rezidivierenden Hypoglykämien und Z. n. akutem Verwirrheitszustand	4	Insulin human-Isophan	wiederhergestellt
106	87	Aufnahme mit schwerer Hypoglykämie (sowie Exsikkose, Schwindel, Anämie, und Hypotonie bei Z.n. Sturz)	4	Insulin human-Isophan	wiederhergestellt
110	85	Einmalige symptomatische Hypoglykämie während des stationären Aufenthaltes	3	Insulin human-Isophan	wiederhergestellt
115	77	Rezidivierende Hypoglykämien in der Anamnese	2	Insulin human-Isophan	wiederhergestellt

Symptome/Folgen

Bei einer 89-jährigen Patientin (Pat. 49) war unter Insulin eine symptomatische Hypoglykämie mit akuter Verwirrtheit aufgetreten, was zur notfallmäßigen stationären Aufnahme führte.

Im Fall einer gestürzten Patientin (Pat. 106) mit Schenkelhalsfraktur konnte zum Auffindezeitpunkt eine schwere Hypoglykämie nachgewiesen werden. Ob der Sturz darauf zurückgeführt werden konnte, blieb allerdings unklar. Weitere bei Aufnahme vorliegende Faktoren wie Exsikkose, Schwindel, Anämie und Hypotonie kommen ebenfalls in Betracht.

Insgesamt war die Hälfte der Patienten in der Vergangenheit mindestens einmal gestürzt, bei drei Patienten wurde ein Zusammenhang mit erniedrigten Blutzucker-Werten vermutet.

In vier Fällen konnten hypoglykämische Werte stationär gemessen werden, Komplikationen traten durch eine rasche Intervention jedoch nicht auf.

Klinische Relevanz

Zwei Fälle wiesen lebensbedrohlich erniedrigte Blutzuckerwerte auf, womit es sich um schwerwiegende UAW handelte. Die beiden anderen wurden in ihrer klinischen Relevanz als hoch bzw. mittelgradig eingeschätzt.

Alternativursachen und Komorbidität

Bei drei Patienten war möglicherweise die verminderte Nahrungsaufnahme bzw. Resorption im Rahmen einer Diarrhoe für die erniedrigten BZ-Werte verantwortlich.

UAW-Ausgang

Bei allen Patienten konnten vor Entlassung wieder durchgängig normale BZ-Werte erreicht werden.

4.3.5.2. Hyperglykämie

Patienten im Überblick	Leit-UAW	Begleit-UAW	Frauen	Männer	Anzahl Medikamente stationär	Diagnosen pro Patient	Median Verweildauer in Tagen
2	2	0	2	0	13 und 18	7 und 10	11 und 17

Beide Patientinnen wurden aufgrund der Komplikationen eines entgleiten Diabetes mellitus unter hoch dosiertem Prednisolon stationär eingewiesen. Indikation der Steroidtherapie war in einem Fall eine Sarkoidose, in dem anderen Fall die exazerbierte COPD.

Pat Nr.	Alter	Beschreibung	Klinische Relevanz	Verdächtige Medikation	UAW-Ausgang
94	81	Hyperglykämie bzw. diabetische Entgleisung bei Diabetis mellitus mit Exsikkose , Hypokaliämie; Schwindel und Delir	4	Prednisolon	wiederhergestellt
107	78	Hyperglykämie bzw. diabetische Entgleisung	4	Prednisolon	gebessert

Symptome/Folgen

Bei einer Patientin führte die osmotisch bedingte Polyurie zur Anlage eines Dauerkatheters. Weiterhin wurde eine allgemeine Schwäche mit Schwindelsymptomatik und rezidivierenden Stürzen beschrieben. Unter Reduktion der Prednisolondosis, Anpassung der Insulinmenge und Transfusion von zwei Erythrozytenkonzentraten aufgrund einer Anämie stabilisierte sich die Patientin und der Schwindel war regredient.

Für den zweiten Fall wurden keine Symptome beschrieben.

Klinische Relevanz

Beide Fälle waren Grund der Hospitalisierung und damit schwerwiegende Ereignisse.

Alternativursachen/Komorbidität

Eine spontane Blutzuckerentgleisung erscheint unwahrscheinlich.

UAW-Ausgang

Bei einer Patientin konnten wieder durchgängig normale Blutzuckerwerte erreicht werden, in dem anderen Fall waren bei weiterhin notwendiger Steroidgaben trotz angepasster Insulindosen zum Entlassungszeitpunkt noch überhöhte Werte nachweisbar.

4.3.5.3 Störungen des Wasser-Elektrolythaushaltes und der renalen Funktion

Patienten im Überblick	Leit-UAW	Begleit-UAW	Frauen	Männer	Median Anz. Medikamente stationär	Median Diagnosen pro Patient	Median Verweil -dauer
73 Patienten mit 104 UAW	19	85	19	13	9	7	21,5

Hierunter wurden medikamentös assoziierte Störungen der Salz- und Wasser-Homöostase im Sinne von Exsikkose, Störungen von Natrium- und Kaliumhaushalt sowie renale Funktionseinschränkungen eingeordnet, von denen 19 als Leit-UAW erfasst wurden.

Die Leit-UAW wurde nach der jeweiligen Störung festgelegt, die im Entlassungsbrief primär Erwähnung fand bzw. die in der Kausalkette am weitesten vorne anzusiedeln war. Jede

weitere pathologische Veränderung dieser Kategorie wurde als Begleit-UAW abgebildet. Insgesamt wurden somit 104 UAW bei 72 Patienten ermittelt, wobei 24 davon mehr als eine UAW aus diesem Gebiet aufwiesen. In Tabelle 11 sind alle Leit-UAW aus dieser Kategorie mit ihrer Leit-Symptomatik, den vordergründig verdächtigen Medikamenten und den möglichen Alternativursachen gemeinsam dargestellt. Nachfolgend werden die Untergruppen näher analysiert.

Tab. 11: Störungen des Wasser-Elektrolythaushaltes und der renalen Funktion

Pat Nr.	Alter	Beschreibung	Alternativ-ursachen	Klin. Relevanz	Verdächtige Medikation	UAW-Ausgang
1	76	Hyponatriämie und Hypokaliämie bei V.a.SIAD unter Imipramin bei Exsikkose	Niereninsuffizienz	4	Imipramin Torasemid, Ramipril	wiederhergestellt
5	93	Hyponatriämie unter HCT/Amitriptylin mit akuter Vigilanzstörung DD: Epilepsie	nicht bekannt	2	HCT, Amitriptylin, Candesartan, NSAR	wiederhergestellt
22	94	Hyponatriämie unter HCT	Herzinsuffizienz, chron. Niereninsuffizienz	2	HCT, Torasemid, Ramipril	wiederhergestellt
48	76	Hyponatriämie bei forcierter Diurese mit Negativbilanzierung	akute Herzinsuffizienz, rez. Diarrhoe in Anamnese, chron. Niereninsuffizienz	2	HCT, Xipamid, Torasemid, Ramipril	wiederhergestellt
56	86	Hyponatriämie unter HCT/Ramipril bei iatrogener Hypotonie	nicht bekannt	2	HCT, Ramipril, Valsartan	wiederhergestellt
61	89	Hyponatriämie bei Exsikkose unter Diuretikatherapie und SSRI	chron. Niereninsuffizienz	3	Citalopram, Torasemid, Ramipril	wiederhergestellt
72	88	Hyponatriämie und Hyperkaliämie mit Delir bei Nierenfunktionsverschlechterung unter Diuretika/ACE-Hemmer	nicht bekannt	4	HCT, Spironolacton, Ramipril	wiederhergestellt
101	86	Hyponatriämie unter Diuretika	chron. Niereninsuffizienz	3	HCT, Spironolacton	gebessert

Pat Nr.	Alter	Beschreibung	Alternativ-ursachen	Klin. Relevanz	Verdächtige Medikation	UAW-Ausgang
105	81	Hyponatriämie bei V.a. SIAD unter NSAR-Langzeiteinnahme bei Exsikkose und Nierenfunktionsverschlechterung	rez. Diarrhoe	4	NSAR Torasemid, Ramipril	wiederhergestellt
31	85	Hyperkaliämie und Exsikkose	nicht bekannt	3	Spironolacton, Torasemid, Xipamid	wiederhergestellt
57	80	Hyperkaliämie mit Sturz (vermutlich kardiogener Synkope aufgrund von AV-Block)	chron. Niereninsuffizienz	4	Spironolacton, Ramipril	wiederhergestellt
40	70	Exsikkose und Hypotonie mit Delir unter hohen Diuretikadosen sowie Hypokaliämie	Diabetes mellitus, sek. Insulinpflichtig, Niereninsuff. St.III	3	Furosemid HCT Triamteren Valsartan Nitrendipin	wiederhergestellt
78	81	Exsikkose und Hypotonie mit Nierenfunktionsverschlechterung und Delir	Diabetes mellitus, sek. Insulinpflichtig Niereninsuff. St.III	3	Torasemid Ramipril, Irbesartan Xipamid	wiederhergestellt
81	86	Exsikkose und Hypotonie mit Schwindel und Schwäche	Exsikkose bei Harnwegsinfekt, chronische Niereninsuffizienz	3	Furosemid Nitrendipin Isosorbitdinitrat	wiederhergestellt
84	95	Exsikkose mit Vigilanzminderung, Hypokaliämie	Diabetes mellitus, sek. Insulinpflichtig Niereninsuff. Stadium III	4	Torasemid Eplerenon	wiederhergestellt
93	86	Exsikkose und Hypotonie mit prärenalem Nierenversagen und Hypokaliämie	zu geringe Trinkmenge; Diabetes mellitus, sek. Insulinpflichtig	3	Torasemid Xipamid Spironolacton	wiederhergestellt
66	86	Nierenfunktionsverschlechterung, akute, unter NSAR	Postoperative Endorganstörung, chron. Niereninsuffizienz	4	Ibuprofen, HCT, Ramipril	gebessert
118	78	Nierenfunktionsverschlechterung, akute, unter hochdosierter Diuretika-therapie und NSAR	nicht bekannt	4	Spironolacton Torasemid, HCT, Ramipril, Ibuprofen	wiederhergestellt

Aus der Tabelle 10 wird ersichtlich, dass vordergründig Antihypertensiva und Diuretika mit den Leit-UAW Elektrolytstörung, Exsikkose und Verschlechterung der Nierenfunktion assoziiert waren, in je 3 Fällen auch Antidepressiva und NSAR. Im Folgenden sind für die Gesamt-UAW die prozentualen Verordnungshäufigkeiten von Schleifendiuretika (SD), Thiaziddiuretika (TD), Aldosteronantagonisten (AA), ACE-Hemmern (ACE-I), Angiotensinrezeptorblockern (ARB) und NSAR dargestellt und können mit den relativen Verordnungshäufigkeiten aller UAW-Patienten sowie mit denen von Patienten ohne UAW aus dieser Kategorie verglichen werden.

Tab. 13: Relative Verordnungs-Häufigkeiten [in Prozent] verdächtiger Arzneimittel für die Gesamtheit der UAW- Patienten, Patienten mit UAW aus der Gruppe Störungen des Wasser-Elektrolythaushaltes und der renalen Funktion sowie bei Patienten ohne UAW dieser Kategorie

UAW	Anzahl der Patienten absolut	Schleifen-diuretika	Thiazid-diuretika	Aldosteron-antagonisten	ACE-Hemmer/Angiotensinrezeptorblocker	NSAR
Alle	123	50	49	14	72	17
Keine dieser Kategorie	51	43	27,4	7,8	78,4	15,6
Hypokaliämie	46	65	65	17	71	15
Hyponatriämie	15	60	60	20	80	0,6
Hyperkaliämie	8	62,5	50	62,5	62,6	37,5
Exsikkose	17	82	35	41	64	11
Nierenfunktionsverschlechterung	18	78	66,6	33,3	72	28

Bei den Elektrolytmangelzuständen Hypokaliämie und Hyponatriämie zeigten sich zwischen Schleifen- und Thiaziddiuretika kaum Unterschiede in der relativen Einnahmehäufigkeit. Bei Patienten ohne UAW dieser Kategorie wurden Schleifen- und Thiaziddiuretika tendenziell häufiger verordnet.

Schleifendiuretika und Aldosteronantagonisten waren bei Patienten mit Exsikkose prozentual stärker vertreten (SD: 82 % vs. 43 %; AA: 41 % vs. 7,8 %). Aber auch für Thiazide ergaben sich deutliche Unterschiede (zwischen 60 % und 66,6 % für Hyponatriämie, Hypokaliämie und Exsikkose versus 27,4 % bei Patienten ohne UAW dieser Kategorie).

Bei Hyperkaliämie waren Aldosteronantagonisten erwartungsgemäß häufiger, ebenso wie NSAR, wobei letztere auch bei Nierenfunktionsstörungen höhere Verordnungszahlen aufwiesen als nicht betroffene Patienten.

ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorblocker wurden insgesamt sehr häufig eingesetzt, zeigten aber kaum relevante Unterschiede und wiesen bei Exsikkose und Hyperkaliämie sogar deutlich weniger Verordnungen auf.

4.3.5.4. Hypokaliämie

Patienten im Überblick	Leit- UAW	Begleit- UAW	Frauen	Männer	Median Anz. Medikamente stationär	Median Diagnosen pro Patient	Median Verweil- dauer
46	0	46	38	8	9	7	22

Bei 46 Patienten wurde neben der Leit-UAW eine arzneimittelassoziierte Hypokaliämie dokumentiert. Alle Patienten erhielten mindestens 1 Diuretikum sowie weitere relevante Medikamente wie Prednisolon (6 x), Insulin (11 x), SSRI (2 x), NSAR (6 x). Mit einer Ausnahme nahmen alle Patienten 5 und mehr Arzneimittel ein (Minimum: 3, Maximum: 18). Schleifen- und Thiaziddiuretika waren mit je 30 Verordnungen am häufigsten. Beide Wirkstoffgruppen wurden etwa zur Hälfte in Monotherapie eingenommen. Aldosteronantagonisten (AA) wie Spironolaktone wurden nur zusammen mit Schleifen- und Thiaziddiuretika verordnet. Als Indikation waren neben arterieller Hypertonie (n = 44) eine Herzerkrankung (n = 33) bzw. eine höhergradige Niereninsuffizienz (n = 14) eruierbar.

Symptom/Folgen

Eine Patientin entwickelte nach Neuverordnung von HCT eine Hypokaliämie, in deren Zusammenhang ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern auffällig wurde. Dies konnte nach Ausgleich der Elektrolytstörung mittels oraler Kaliumsubstitution in einen Sinusrhythmus überführt werden. Weitere Symptome in direktem Zusammenhang mit der Elektrolytstörung wurden aus den Entlassungsbriefen nicht eruiert.

Klinische Relevanz

Alle Hypokaliämien wurden bezüglich ihrer klinischen Relevanz als gering oder nicht beurteilbar eingeschätzt. Dies war unter anderem auf die fehlende Änderung der verdächtigen Medikation bzw. die fehlende Dokumentation weiterer therapeutischer Maßnahmen zurückzuführen.

Alternativursachen/Komorbidität

Störungen im Säure-Basen-Haushalt mit Verschiebungen der intra- und extrazellulären Kalium-Konzentration müssen in Betracht gezogen werden, ließen sich jedoch nicht anhand der erhobenen Daten beurteilen.

Assoziation zu anderen UAW

In 11 Fällen trat die Hypokaliämie in Folge einer CDAD bzw. antibiotikaassoziierten Diarrhoe bei laufender diuretischer Therapie auf. Hypokaliämien waren außerdem häufig vergesellschaftet mit Hypotonie (n = 26), Hyponatriämie (n = 9), Exsikkose (n = 6) und Herzrhythmusstörungen (n = 8).

4.3.5.5. Hyponatriämie

Patienten im Überblick	Leit- UAW	Begleit- UAW	Frauen	Männer	Median Anz. Medikamente stationär	Median Diagnosen pro Patient	Median Verweil- dauer
15	9	6	14	1	10	6	21

Insgesamt wurden 9 Fälle von Hyponatriämie als Leit-UAW dokumentiert, die drei Mal den Grund für die stationäre Aufnahme darstellten. Bei zwei Patienten wurde durch die überweisenden Nephrologen der Verdacht auf ein Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion

(SIAD) geäußert, einmal unter Imipramin und einmal unter NSAR-Langzeittherapie. In einem Fall musste auch Citalopram verdächtigt werden. Bei den anderen Patienten war die Hyponatriämie am ehesten Folge der Diuretika-Therapie.

Die 15 Patienten mit Hyponatriämie nahmen Thiazid- und Schleifendiuretika in gleicher Häufigkeit als Bestandteil der Dauermedikation ein ($n = 9$). Thiazide wurden in 8 der 9 Fälle beendet, Schleifendiuretika bei 3 von 9 Patienten.

Symptome/Folgen

In einem Fall wurde ein Delir als Folge der Hyponatriämie dokumentiert. Bei einer weiteren Patientin wurden Müdigkeit und Gangunsicherheit auf die Elektrolytstörung zurückgeführt.

Drei Patienten, die aufgrund eines Sturzes stationär eingewiesen wurden, hatten zum Aufnahmezeitpunkt über die Zentrale Notaufnahme eine Hyponatriämie. Bei einem Patienten mit ausgeprägtem Natriummangel wurde eine antikonvulsive Therapie begonnen.

Klinische Relevanz

Bei allen UAW mit klinischer Relevanz Grad 4 wurde die Hyponatriämie als Grund für die Hospitalisierung angegeben, damit sind die Kriterien für ein schwerwiegendes Ereignis erfüllt.

Alternativursachen/Komorbidität

Zwei Patientinnen hatten im Vorfeld eine kardiale Dekompensation erlitten, die ebenfalls als Ursache für die Hyponatriämie in Frage kommt. Bei vier Patienten bestand eine Niereninsuffizienz Grad 3 nach Cockcroft-Gault.

Assoziation zu anderen UAW

Mit Hyponatriämie häufig assoziierte UAW waren Exsikkose ($n = 3$), Nierenfunktionsverschlechterung ($n = 3$) und Hypokaliämie ($n = 3$).

UAW-Ausgang

Bis auf einen Patienten wurden alle wiederhergestellt.

4.3.5.6. Hyperkaliämie

Patienten im Überblick	Leit- UAW	Begleit- UAW	Frauen	Männer	Median Anz. Medikamente stationär	Median Diagnosen pro Patient	Median Verweil- dauer
8	2	6	6	2	8,5	6,5	17,5

Es wurden zwei Hyperkaliämien unter Einnahme kaliumsparender Diuretika dokumentiert und als Leit-UAW erfasst. Bei den anderen Patienten waren ebenfalls Aldosteronantagonisten und des Weiteren ACE-Hemmer zu berücksichtigen, deren Dosis reduziert bzw. deren Gabe beendet wurde. In einem Fall führte die orale Kaliumsubstitution bei vorbestehender Niereninsuffizienz zur Hyperkaliämie.

Symptome/Folgen

Bei einem dieser Patienten wurde der im Aufnahme-EKG diagnostizierte AV-Block auf die Elektrolytentgleisung zurückgeführt. Weitere Dokumentationen von Symptomen fanden sich nicht.

Klinische Relevanz

Bei einem Patienten standen die Hyperkaliämie und ihre Folgen in engem Zusammenhang mit der Hospitalisierung.

Alternativursachen/Komorbidität

Bei vier Patienten war eine Niereninsuffizienz Grad 3 in den Diagnosen dokumentiert.

Assoziation zu anderen UAW

Assoziierte UAW waren Nierenfunktionsverschlechterung (n = 4) und Hyponatriämie (n = 3).

UAW-Ausgang

Beide Patienten wurden wiederhergestellt.

4.3.5.7. Exsikkose

Patienten im Überblick	Leit- UAW	Begleit- UAW	Frauen	Männer	Median Anz. Medikamente stationär	Median Diagnosen pro Pat.	Median Verweil- dauer
17	6	11	12	5	10	7	19

Bei 6 Patienten lag eine Diuretika-assoziierte Exsikkose als Leit-UAW vor. Alle erhielten ein Schleifendiuretikum, in einem Fall hochdosiert. In 5 Fällen war das mit einem Thiazid und in einem Fall mit einem Aldosteronantagonisten kombiniert. Bei allen wurde mindestens ein Wirkstoff abgesetzt oder die Dosis reduziert. Die weitere antihypertensive Medikation wurde angepasst und es erfolgte eine passagere intravenöse Flüssigkeitssubstitution.

Symptome/Folgen

Bei 5 Patienten wurden Symptome bzw. Folgen in Zusammenhang mit der Exsikkose dokumentiert, dabei handelte es sich jeweils einmal um Delir, Vigilanzminderung, Schwindel und Schwäche, akute Nierenfunktionsverschlechterung bzw. ein prärenales Nierenversagen.

Klinische Relevanz

Ein Fall führte zur Hospitalisierung und wurde daher als schwerwiegend eingestuft, alle anderen mit Grad 3, also hoher klinischer Relevanz, aufgrund der nötigen intravenösen Flüssigkeitssubstitution und der engmaschigen Überwachung der Retentionsparameter.

Alternativursachen/Komorbidität

Bei 2 Patienten wurde der Verdacht auf eine zu geringe Trinkmenge im Entlassbericht dokumentiert.

Assoziation zu anderen UAW

Häufig assoziierte UAW waren Hypotonie (n = 9), Nierenfunktionsverschlechterung (n = 7), Hypokaliämie (n = 5) und Hyponatriämie (n = 3).

UAW-Ausgang

Alle Patienten wurden wiederhergestellt.

4.3.5.8. Nierenfunktionsverschlechterung

Patienten im Überblick	Leit- UAW	Begleit- UAW	Frauen	Männer	Median Anz. Medikamente stationär	Median Diagnosen pro Pat.	Median Verweil- dauer
18	2	16	12	5	8,5	7	21,5

Insgesamt war bei 18 Patienten eine medikamentös assoziierte Nierenfunktionsverschlechterung aufgetreten, die meist als Folge von Exsikkose und Hypotonie zu interpretieren war.

Als Leit-UAW wurden zwei Fälle erfasst, bei denen einmal primär die Schmerzbehandlung mit Ibuprofen neben einer mäßigen Diuretika-assoziierten Exsikkose, ein anderes Mal die hochdosierte Gabe von Spironolacton die Ursache war.

Die akute Nierenfunktionsverschlechterung war in beiden Fällen nach Reduktion bzw. Absetzen von Diuretika, Antihypertensiva und NSAR sowie besserer Hydrierung reversibel.

Klinische Relevanz

Beide Leit-UAW wurden als schwerwiegend eingestuft, da ein Fall primär zur Hospitalisierung und ein Fall zur Verlängerung des stationären Aufenthalts führte.

Alternativursachen/Komorbidität

Bei Patient 66 mit chronischer Niereninsuffizienz und Z. n. Schenkelhalsfraktur war eine postoperative Endorganstörung alternativ in Erwägung zu ziehen. Unter den 16 Patienten mit Begleit-UAW waren neun Diabetiker.

Assoziation zu anderen UAW

Nierenfunktionsstörungen traten häufig gemeinsam den UAW Exsikkose (n = 7), Hypotonie (n = 5), CDAD (n = 5), Hypokaliämie (n = 5), Hyperkaliämie (n = 4), Hyponatriämie (n = 4) auf.

UAW-Ausgang

Bei einem Patienten waren zum Entlassungszeitpunkt noch gering erhöhte Retentionsparameter nachweisbar, der andere gilt als wiederhergestellt.

4.3.6. Hämatologisch-lymphatische UAW

Hierunter wurden alle Blutungsarten mit oder ohne Alteration der Gerinnung sowie Blutbildungsstörungen zusammengefasst.

4.3.6.1. Blutungen

Patienten im Überblick	Leit- UAW	Begleit- UAW	Frauen	Männer	Median Anz. Medikamente stationär	Median Diagnosen pro Patient	Median Verweil- dauer
18	15	3	13	5	8	7	22

Insgesamt wurden 15 Blutungen als Leit-UAW dokumentiert, wobei diese in 9 Fällen Ursache für die stationäre Aufnahme waren. Aufgeteilt nach der Lokalisation handelte es sich um 6 Fälle von oberer gastrointestinaler Blutung, 2 Fälle rektaler Blutung, 3 Fälle eines subduralen Hämatoms, einen Fall von intracerebraler Blutung, 2 transfusionspflichtige Haut- bzw. Schleimhautblutungen sowie eine urogenitale Blutung.

Verdächtige Medikamente waren orale Antikoagulanzen wie Phenprocoumon, Thrombozytenaggregationshemmer, niedermolekulare Heparine und NSAR.

Bei den Begleit-UAW handelte es sich um eine Makrohämaturie unter ASS und Clopidogrel, eine Anämie bei traumatischer Makrohämaturie unter Enoxaparin und ASS sowie eine Anämie bei Schleimhautblutung unter Phenprocoumon.

Tab. 13: Intracranielle, gastrointestinale und sonstige Blutungen

Pat Nr.	Alter	Beschreibung	Klinische Relevanz	Verdächtige Medikation	UAW-Ausgang
2	93	subdurales Hämatom unter Antikoagulation mit Phenprocoumon (Quick-Wert < 8%), bei Z.n. unbeobachtetem Sturz im häuslichen Milieu ohne äußeren Verletzungen	4	Phenprocoumon	noch nicht wiederhergestellt
16	84	Blutung nach Sturz im häuslichen Milieu ohne äußere Verletzungen	4	Phenprocoumon	noch nicht wiederhergestellt
109	81	chronisches subdurales Hämatom bei Z.n. unbeobachtetem Sturz im häuslichen Milieu ohne äußere Verletzungen	4	ASS Pentoxifyllin	noch nicht wiederhergestellt
116	85	Cerebelläre intracranielle Blutung	4	Phenprocoumon	noch nicht wiederhergestellt
4	88	Blutung stationär aus Ulcera ventriculi et duodeni bei hypertensiver Krise, Transfusion von 2 EK	4	ASS Clopidogrel Enoxaparin	wiederhergestellt
32	75	Blutung aus Ulcera duodeni bei Quick < 8 % / INR > 6,5 und Einnahme von Diclofenac 4x/d seit 3 Monaten	4	Phenprocoumon, Diclofenac	wiederhergestellt
64	94	Sickerblutung aus H.p.-negativen Ulcera ventriculi postoperativ, Transfusion von 2 EK	4	ASS Enoxaparin	wiederhergestellt
69	83	Ulcusblutung mit hämodynamischem Kollaps bei Quick < 8%/INR > 6,5, Stauungsleber bei Rechtsherzinsuffizienz, Transfusion von 10 EK	4	ASS Diclofenac Phenprocoumon	wiederhergestellt
76	78	Blutung aus Erosionen im Magen und einer Mallory-Weiss-Läsion mit hypovolämischem Schock bei relativer Überdosierung von Phenprocoumon mit Quick < 8%/ INR > 6,5, Transfusion von 4 EK	4	Phenprocoumon	wiederhergestellt
102	88	Blutung aus Erosionen im Restmagen (vermutlich unter PPI) unter postoperativer Schmerztherapie mit NSAR bei Z.n. Sturz mit Femurfraktur	4	NSAR (Wirkstoff nicht bekannt)	wiederhergestellt
41	88	Blutung rektal-arteriell mit notwendiger endoskopischer Blutstillung, Transfusion von 2 EK	4	ASS Enoxaparin	fortbestehend bis Exitus letalis

Pat Nr.	Alter	Beschreibung	Klinische Relevanz	Verdächtige Medikation	UAW-Ausgang
59	85	Blutung hämorrhoidal bei Neueinstellung auf Falithrom	4	Phenprocoumon ASS Enoxaparin Clopidogrel	wiederhergestellt
79	67	Blutung urogenital mit Blasentamponade und Blasenruptur	4	ASS Enoxaparin Acemetacin	wiederhergestellt
98	89	Blutung (in Hämatom) unter therapeutischer Dosierung von Enoxaparin bei Niereninsuffizienz, Transfusion von 2 EK	3	Enoxaparin	wiederhergestellt
104	74	Hämorrhagische Diathese mit Nachweis von submukösen Einblutungen im Duodenum, Transfusion von 2 EK	3	Phenprocoumon	wiederhergestellt

Intracranielle Blutungen (Subduralhämatom und intracerebelläre Blutung)

Eingeschlossen wurden drei weibliche Patienten mit subduraler Blutung (Alter: 81, 84 und 93 Jahre) und ein männlicher Patient im Alter von 85 Jahren. Bei den drei Frauen ging ein Sturz ohne Verletzungen voraus, deren Ursache nicht abschließend geklärt werden konnte. In drei Fällen war die orale Antikoagulation mit Phenprocoumon, in einem Fall ASS plus Pentoxifyllin verdächtig.

Symptome/Folgen

Bei zwei Patientinnen trat im Anschluss an den Sturz eine zunehmende Bewusstseinsstörung in einem Fall mit Hemiparese ein. Bei Patientin 109 fiel erst mehr als 2 Wochen nach dem Sturzereignis eine zunehmende Verwirrtheit auf. Therapeutisch war in allen 3 Fällen eine Entlastung mittels Bohrlochtrepanation nötig.

Die cerebelläre Blutung wurde durch eine sich rasch entwickelnde Dysphagie, Dysarthrie und Ataxie auffällig. Die Behandlung erfolgte konservativ unter intensivstationären Bedingungen.

Klinische Relevanz

Alle intracraniellen Blutungen wurden als schwerwiegende Ereignisse eingestuft, da sie Ursache für die Hospitalisierung waren und bleibende Schäden wahrscheinlich sind.

Alternativursachen/ Komorbidität

Als Begleit- bzw. Alternativursachen sind das Vorliegen vaskulärer Risikofaktoren im Sinne eines Diabetes mellitus Typ II und/oder einer arteriellen Hypertonie zu diskutieren, die zu spontanen Blutungen nach Sturzereignis führen können. Bei der cerebellären Blutung könnte es sich möglicherweise um einen hämorrhagischen Infarkt gehandelt haben. Das Ausmaß der Blutung stand jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit im Zusammenhang mit der oralen Antikoagulation.

UAW-Ausgang

Alle Patienten wiesen zum Entlassungszeitpunkt neurologische Defizite auf.

Gastrointestinale Blutung

Es wurden 6 Patienten mit oberer und 2 Patienten mit unterer gastrointestinaler Blutung registriert. Verdächtig waren insbesondere Thrombozytenaggregationshemmer und Phenprocoumon, welche bei allen Patienten abgesetzt oder reduziert wurden. In einem Fall war ein zur ambulanten Schmerztherapie eingesetztes NSAR mit einer Ulkusblutung assoziiert, wobei der Wirkstoff leider nicht eruiert werden konnte.

Bei allen 3 Patienten, die mit Phenprocoumon behandelt wurden, lag eine relative Überdosierung mit schwerer Gerinnungsstörung vor.

Symptome/Folgen

Zwei der 6 gastrointestinalen Blutungen zeigten akute hämodynamische Relevanz. 3 Patienten erhielten Erythrozytenkonzentrate.

Im weiteren Verlauf kam es trotz Heparinisierung (mit NMH in therapeutischer Dosierung) unter Pausierung von ASS bei zwei immobilisierten Patienten zu thrombembolischen Ereignissen, wobei es sich um eine Lungenembolie und einen Hirninfarkt handelte.

Klinische Relevanz

Alle 6 Fälle wurden als schwerwiegende Ereignisse eingestuft, 3 waren Ursache für die Hospitalisierung, die anderen wurden aufgrund der hämodynamischen Relevanz und Anämie als potenziell lebensbedrohlich eingestuft.

Alternativursachen/ Komorbidität

In zwei Fällen war eine spontane Blutung bei postoperativem Stressulkus, einmal eine spontane Ulkus-Blutung bei hypertoner Krise möglich.

Bei einem Patienten wurde eine Leberfunktionsstörung bei Stauungshepatitis mit Entwicklung einer Gerinnungsstörung diagnostiziert.

UAW-Ausgang

Nahezu alle Patienten konnten mit stabilem Blutbild und ohne aktive Blutung entlassen oder verlegt und somit wiederhergestellt werden.

Bei Patient 41 kam es trotz endoskopischer Blutstillung und zwischenzeitlicher Stabilisierung am Folgetag zum Exitus letalis bei Herz-Kreislaufversagen mit Verdacht auf Lungenembolie.

Urogenitale Blutung

Eine Patientin erlitt eine urogenitale Blutung unter ASS, Enoxaparin und Acemetacin bei hämorrhagischer Zystitis letztlich unklarer Genese. ASS wurde daraufhin pausiert, Acemetacin abgesetzt. Die Blutung führte zur stationären Aufnahme und wurde damit als schwerwiegend eingestuft.

Haut-und Schleimhautblutungen

Es wurden 2 Patienten unter Anwendung von Phenprocoumon bzw. NMH registriert. Bei Phenprocoumon lag auch hier eine Überdosierung vor. Die Dosis von Enoxaparin wurde reduziert, Phenprocoumon bis auf weiteres beendet.

4.3.6.2. Leukozytopenie

Patienten im Überblick	Leit- UAW	Begleit- UAW	Frauen	Männer	Median Anz. Medikamente stationär	Median Diagnosen pro Patient	Median Verweil- dauer
2	2	0	2	0	7 und 4	5 und 2	14 und 33

Im Beobachtungszeitraum entwickelten 2 Patientinnen eine Leukopenie unter Metamizol, woraufhin das Medikament abgesetzt wurde.

Die Leukozytenzahlen lagen minimal bei 3,5 Tsd/Mikroliter. In einem Fall stieg die Zahl nach Absetzen an, blieb aber mit 4,1 Tsd/Mikroliter bei Verlegung unter dem Normwert. Bei der anderen Patientin kam es zu einer raschen Normalisierung.

Klinische Relevanz

Sie wurden bei beiden als mittelgradig eingestuft, da keine weitere Therapie oder Diagnostik notwendig war und es nicht zu Komplikationen im Sinne von Infektionen kam.

Alternativursachen/ Komorbidität

Als Alternativursache kommt in beiden Fällen eine infektassoziierte Leukopenie in Betracht.

4.3.7. Neurologische UAW

Patienten im Überblick	Leit- UAW	Begleit- UAW	Frauen	Männer	Median Anz. Medikamente stationär	Median Diagnosen pro Patient	Median Verweil- dauer
18	9	9	11	7	9	6	21

Insgesamt wurden 18 Patienten mit UAW aus dem neurologisch-psychiatrischen Bereich erfasst, davon 9 als Leit-UAW. Hierbei handelte es sich um extrapyramidale Bewegungsstörungen im Sinne von Dyskinesien und Hyperkinesien, Aufmerksamkeits- und Bewusstseinsstörungen unterschiedlicher Ausprägung. Bei vier Patienten standen diese in Verbindung mit Medikamenten gegen die Parkinsonerkrankung, häufig verbunden mit einer Neuverordnung bzw. Dosisänderung. In vier Fällen waren Neuroleptika beteiligt.

Tab. 14: Extrapiramidalmotorische sowie Aufmerksamkeits- und Bewusstseinsstörungen

Pat Nr.	Alter	Beschreibung	Klinische Relevanz	Verdächtige Medikation	UAW-Ausgang
23	85	Orofaziale Dyskinesien nach Neuroleptikagabe	2	Haloperidol Dipiperon	wiederhergestellt
27	81	Hyperkinesie mit Sturz bei Neuverordnung Levodopa (ambulant), Somnolenz unter Quetiapin (stationär)	4	Levodopa Quetiapin	Noch nicht wiederhergestellt
43	79	kognitive Störung, Alpträume, Unruhe nach Neuverordnung von Amantadin	2	Amantadin	wiederhergestellt
67	78	Unruhezustände (Hyperkinesien) und Halluzinationen	3	Risperidon Galantamin	wiederhergestellt
70	78	Halluzinationen (optische), Unruhe und oromandibuläre Dyskinesien	3	Pramipexol Levodopa Trihexyphenidyl Rivastigmin	wiederhergestellt
80	89	Verschlechterung eines M. Parkinson mit Vigilanzstörung unter Sulpirid und MCP, Schläfrigkeit unter Melperon	3	Sulpirid Metoclopramid Melperon	wiederhergestellt
85	86	Alpträume	2	Mirtazapin	wiederhergestellt
90	82	Vigilanzstörung und Schwindel bei Neueinstellung auf Opiate	2	Oxycodon	wiederhergestellt
100	76	Vigilanzstörung nach Dosis-Erhöhung von Levodopa	2	Levodopa	wiederhergestellt

Symptome/Folgen

In einem Fall kam es nach wenigen Gaben von Levodopa im häuslichen Milieu zu einem plötzlichen Wechsel von einem hypokinetischen zu einem hyperkinetischen Zustand, in dessen Folge die Patientin stürzte.

Klinische Relevanz

Fünf Fälle wurden als mittelgradig und drei als hochgradig eingestuft. Bei Patient 27 führte die Hyperkinesie zum Sturz und damit zur Hospitalisierung, was ein schwerwiegendes Ereignis darstellt.

Alternativursachen/ Komorbidität

Bei fünf Patienten war ein Morbus Parkinson bekannt.

Leit-UAW waren assoziiert mit den Begleit-UAW Hypotonie (n = 6), Hypokaliämie (n = 3), Hyponatriämie (n = 1) und Exsikkose (n = 1).

Neurologische Störungen in Form von Verwirrtheitszuständen bzw. Delirien traten bei den Leit-UAW Exsikkose (n = 3), Hypoglykämie (n = 2), Hyponatriämie (n = 2) und CDAD (n = 2) auf.

UAW-Ausgang

Bei allen Patienten bildete sich die Symptomatik wahrscheinlich vollständig zurück. Patient 27 erlitt einen Sturz und galt daher zum Abschluss der Beobachtungen als noch nicht wiederhergestellt.

4.4. Übersicht UAW-Gruppen

Tab. 15: UAW pro Patient, UAW-bedingte Hospitalisierungen, Verweildauer und klinische Relevanz in den UAW-Gruppen

Leit-UAW	Median Anzahl der UAW pro Patient	UAW-bedingte Hospitalisierung: Fälle gesamt	Median Verweildauer Geriatrie	Median klinische Relevanz
Kardiovaskuläre	1 (SD: 0,52)	1	21 (SD: 10,42)	2,5 (SD: 1,20)
Gastrointestinale	2 (SD: 1,00)	2	32 (SD: 15,14)	4 (SD: 0,00)
Endokrin-metabolische	2 (SD: 0,65)	6	19,5 (SD: 8,62)	3 (SD: 0,76)
Hämatologisch-lymphatische	1 (SD: 0,51)	9	22 (SD: 9,45)	4 (SD: 0,77)
Neurologisch-psychiatrische	1 (SD: 0,79)	1	21 (SD: 9,52)	2 (SD: 0,70)

4.4.1. Anzahl der UAW pro Patient

Wie in Tabelle 1 auf Seite 28 ersichtlich wurden in der Summe 266 medikamentös assoziierte Störungen bei 123 Patienten gefunden. Bei etwa zwei Dritteln der Patienten (65,8 %) konnte durch unsere Recherche daher mehr als eine UAW ermittelt werden, was einem Median von 2 UAW pro Patient entspricht.

4.4.2. UAW-bedingte Hospitalisierung

19 UAW waren mit einer unvorhergesehenen Hospitalisierung assoziiert, was 2,6 % der Krankenhausaufnahmen entspricht. Tabelle 15 zeigt einen Überblick der mit einer Krankenhausaufnahme verbundenen Leit-UAW.

Tab. 16: UAW-bedingte Hospitalisierung

UAW	Anzahl der UAW-bedingten Hospitalisierungen
Blutung	9
Hyponatriämie	3
CDAD	2
Bradykardie	1
Hyperkaliämie	1
Hypoglykämie	1
Hyperglykämie	1
Hyperkinesie	1

4.4.3. Stationäre Verweildauer der Patienten

Die mittlere Verweildauer der UAW-Patienten auf der akutgeriatrischen Station betrug 21 Tage (SD: 11,79), mit einem Minimum von 3 und einem Maximum von 77 Tagen. Bei den *Clostridium difficile* assoziierten Diarrhoen war die Verweildauer mit einem Median von 32 Tagen im Vergleich zu anderen UAW deutlich länger. Für die Gesamtheit der von Januar 2008 bis März 2009 behandelten Fälle war eine mittlere Anwesenheitszeit von 20,5 Tagen (SD: 10,54) bekannt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass 91 % der Patienten von anderen Abteilungen verlegt wurden und damit die Dauer des stationären Aufenthalts in der Summe deutlich länger war. Nur in 10 Fällen war eine direkte ambulante Einweisung erfolgt.

4.4.4. Klinische Relevanz

Nach den bereits genannten Kriterien wurden die UAW hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz eingeschätzt. Wie in Tabelle 1 b ersichtlich handelte es sich bei UAW des gastrointestinalen und hämatologisch-lymphatischen Systems im Mittel um schwerwiegende UAW (Grad 4). Es folgen endokrin-metabolische, kardiovaskuläre und neurologisch-psychiatrische UAW. Eine genauere Differenzierung wurde in den detaillierten Darstellungen der UAW vorgenommen.

5. Diskussion

Vor dem Hintergrund, dass Menschen im hohen Lebensalter die meisten Medikamente einnehmen und in Metaanalysen nachgewiesen wurde, dass mit der Anzahl der gleichzeitig verordneten Arzneimittel das Risiko für UAW steigt, muss bei geriatrischen Patienten mit einer hohen Belastung durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen gerechnet werden. In einem Pilotprojekt wurde die Bedeutung dieser Problematik in einer akutergeriatrischen Klinik analysiert, um Strategien zur besseren Erkennung und Vermeidung von UAW ableiten zu können.

Detektion der UAW und Kausalitätsanalyse

Aus den langjährigen Erfahrungen des regionalen Pharmakovigilanzentrums Jena war bekannt, dass sich mit der intensivierten Erhebung von UAW auf den Stationen der Inneren Medizin qualitativ hochwertige Berichte erarbeiten lassen und auch Inzidenzschätzungen möglich sind (Schneeweiss 2002). Problematisch ist jedoch der zeitliche und personelle Aufwand, welcher auch zur Folge hat, dass nicht alle UAW gemeldet bzw. erfasst werden können. In einer Arbeit am Universitätsklinikum Jena (Scheuerlein 2012) in der das computergestützte Laborwerte-Screening mit der intensivierten UAW-Erfassung beim selben Patientengut verglichen wurde, konnte unter anderem gezeigt werden, dass die retrospektive Kontrolle elektronischer Daten für die Detektion von UAW geeignet ist. In einem Validierungsprozess wurde schließlich die retrospektive Erfassung anhand der Patientenakten ausgewählt.

Im Rahmen seiner Berufsordnung verpflichtet sich jeder Arzt, potenzielle unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu melden, was aus bereits genannten Gründen jedoch nur in etwa 5 % aller Fälle erfolgt. Andererseits werden Ärzte im Umgang mit Arzneimitteln bewusst oder unbewusst tagtäglich mit unerwünschten Wirkungen konfrontiert und ziehen ihre praktischen Konsequenzen daraus. Im Sinne einer „altersgerechten Medizin“ erfolgt in diesem Zusammenhang auch die Optimierung der meist umfangreichen Medikamentenliste (Spinewine et al. 2007, Page und Ruscin 2006, Kwetkat et al. 1998). Die in der Geriatrie übliche, ausführliche Medikamentenanamnese mit der Berücksichtigung von Indikation,

Verträglichkeit und Wechselwirkungen war eine gute Voraussetzung für die retrospektive Erfassung von UAW.

Im Verhältnis zu der geringen Rate an behördlichen UAW-Meldungen konnte somit von einer hohen Zahl dokumentierter UAW in den Verlegungs- und Entlassberichten ausgegangen werden, was sich durch die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen ließ.

Etwas komplizierter als die Detektion von UAW aus den Arztberichten gestaltete sich die anschließende Kausalitätsanalyse. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Dokumentation einer UAW im Arztbrief bereits das Ergebnis einer Recherche durch das Fachpersonal darstellt. Auf der anderen Seite wird der Verdacht auf eine UAW nicht immer im Arztbrief dokumentiert bzw. werden explizit bestimmte Arzneimittel verdächtigt. Beispielsweise wurde bei der CDAD in nur seltenen Fällen die laufende oder vorangegangene Antibiotikatherapie als Ursache erwähnt, obwohl der Zusammenhang höchst wahrscheinlich bekannt war. In die Endauswertung gingen schließlich nur solche UAW ein, deren Wahrscheinlichkeit sich nach WHO-Kriterien zumindest als möglich klassifizieren ließ. Eine weitere Differenzierung der Kausalität erfolgte nicht, da aufgrund der retrospektiven Erfassung andere, nicht dokumentierte Ursachen wie Einnahmefehler oder die Anwendung von OTC-Präparaten in keinem Fall völlig ausgeschlossen werden konnten.

Eine hohe Anzahl von Komorbiditäten und gleichzeitigen Arzneimittelanwendungen erschwerte die Kausalitätsanalyse. Daraus resultierte wahrscheinlich auch, dass potenzielle UAW wie Schwindel, Sturz, komplexe Stoffwechselentgleisungen und neurologische Symptome durch die behandelnden Ärzte gar nicht oder nur selten in Zusammenhang mit bestimmten Arzneimitteln gebracht wurden. Rückblickend erscheint die von uns gewählte Methode insbesondere für die Erfassung bekannter UAW mit ausreichend geklärten pathophysiologischen Zusammenhängen wie Diarrhoen durch Antibiotika, Blutungen unter Antikoagulation und Hypoglykämien durch Insulintherapie geeignet und bei guter Dokumentation mit relativ geringem Zeitaufwand durchführbar.

Zeitliche Einordnung der UAW

Da es sich bei den hier untersuchten Patienten in der Regel nicht um direkte ambulante Einweisungen handelte, wurden auch die Verlegungsberichte der überweisenden Stationen einbezogen, um die Ursache für die Hospitalisierung und damit auch mögliche, zur stationären Aufnahme führende UAW ermitteln zu können.

Einteilung in Leit-und Begleit-UAW

Problematisch war das häufige Auftreten mehr als einer UAW pro Patient, wobei es sich einerseits um verschiedene Symptome oder Laborveränderungen ein und derselben UAW und andererseits um tatsächlich voneinander unabhängige Störungen handeln konnte. Da dies nicht immer abschließend zu klären war, wurde das Symptom bzw. die Laborveränderung mit der höchsten klinischen Relevanz als Leit-UAW und jede weitere als Begleit-UAW klassifiziert.

Klinische Relevanz

UAW können in Bezug auf Intensität, Leidensdruck, Dauer, Therapiebedarf und Rückbildungstendenz sehr unterschiedlich sein. In klinischen Studien wird häufig nur zwischen schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Ereignissen bzw. Wirkungen unterschieden (Moore et al. 2007). Um auch für solche UAW eine Differenzierung zu ermöglichen, die die Kriterien für ein schwerwiegendes Ereignis nicht erfüllen oder bei denen diese nicht eindeutig zu belegen waren, wurden die modifizierten Schweregrad-Level 1 bis 3 nach Hartwig verwendet und damit in UAW mit geringer bzw. nicht beurteilbarer, mittlerer und hoher klinischer Relevanz eingeteilt. Das Maximum einer sehr hohen klinischen Relevanz erreichten nur schwerwiegende Ereignisse. Dadurch sollte die Möglichkeit geschaffen werden, die unterschiedlich intensiven Auswirkungen der UAW auf den Patienten und seine Therapie abzubilden. Auf veränderte Labor- oder Vitalparameter beschränkte UAW ohne Symptome und ohne Änderung der Medikation wurden bezüglich ihrer klinischen Relevanz als gering oder nicht beurteilbar eingestuft. Hierbei gilt es zu bedenken, dass eine UAW für den Arzt oder den Patienten natürlich auch dann klinisch relevant sein kann, wenn kein Absetzen oder Pausieren der Medikation erfolgte oder möglich war. Bei den *Clostridium difficile* assoziierten bzw. Antibiotika-assoziierten Diarrhoen war daher das Absetzen der auslösenden Medikation kein sinnvolles Kriterium für die Beurteilung des Schweregrades. Die Symptomatik trat in der Regel erst zeitlich verzögert nach Beendigung der Antibiose auf. Allerdings wurden diese UAW durch die Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes ohnehin als schwerwiegend eingestuft. In Arzneimittelstudien obliegt es in der Regel den Ärzten, den Schweregrad eines unerwünschten Ereignisses einzuschätzen. Zusätzliche Beurteilungen durch die Patienten wären ein denkbare Mittel, um den Grad der subjektiven Beeinträchtigung besser erfassen zu können.

Gruppeneinteilung der UAW

Nachdem die einzelnen UAW hinsichtlich Art und verdächtiger Medikation analysiert waren, erfolgte die Einteilung in die 5 Gruppen: Kardiovaskuläre, gastrointestinale, endokrin-metabolische, hämatologisch-lymphatische sowie neurologisch-psychiatrische UAW. Die Stratifizierung nach SOC (System-Organ Classes) (WHO-ART 2005) erwies sich bei der Auswertung unseres Patientengutes zum Teil als zu stark differenziert oder beinhaltete verschiedene Möglichkeiten der Zuordnung. Beispielsweise kann die *Clostridium difficile* assoziierte Diarrhoe nach SOC sowohl den gastrointestinalen als auch den Infektionen und parasitären Erkrankungen zugeordnet werden. Störungen der Nierenfunktion waren häufig mit Elektrolytverschiebungen verbunden, was wiederum bedeutet, dass einem Patienten verschiedene SOC zugeordnet werden müssen. Weiterhin konnten Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes nur schwer einer Organsystemklasse zugeordnet werden, indem sie ein Mischbild aus vaskulären, metabolischen und endokrinologischen Veränderungen darstellen.

5.1. Population

Die Untersuchung beschäftigte sich mit Patienten, die in der im Januar 2008 neu gegründeten Klinik für Akutgeriatrie am Universitätsklinikum Jena behandelt wurden. Die zunächst 20 Betten umfassende Abteilung wurde im April 2008 auf 39 Betten aufgestockt. Bis zum Ende der Untersuchung im März 2009 steigerten sich allerdings nicht nur die Fallzahlen, sondern auch die Fallschwere. Klinikinterne Erhebungen ergaben für den Zeitraum Januar 2008 bis März 2009 eine Fallzahl von 725. Die mit dem Ziel der Erhaltung und Wiederherstellung der Selbständigkeit bzw. Mobilität des Patienten durchgeführte geriatrische Komplexbehandlung wurde bei einer mittleren Verweildauer von 27 Tagen von einer interdisziplinären Teamvisite begleitet. Es handelte sich vorwiegend um Verlegungen von Stationen internistischer, chirurgischer, neurologischer oder anderer Fachbereiche sowie Direkteinweisungen über die Zentrale Notaufnahme und damit in der Regel um Patienten nach Akutsituationen wie beispielsweise Sturz mit oder ohne Fraktur, Infektion, Exsikkose, Blutung usw. (Fomina 2012). Das mittlere Alter der 519 weiblichen und 206 männlichen Patienten (2,5:1) betrug 82 Jahre (min. 54, max. 99 Jahre). In der Gesamtpopulation zeigte sich damit von vorn herein ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechts. Die längere Lebenserwartung von Frauen und der höhere Frauenanteil in dieser Altersgruppe aufgrund des zweiten Weltkriegs sind

mögliche Erklärungen (Thürmann 2005). Aus den insgesamt 725 untersuchten Fällen wurden 123 Patienten mit mindestens einer UAW erfasst.

5.1.1. Alter und Geschlecht

Vergleicht man Alter und Geschlecht, so waren die 123 UAW-Patienten im Durchschnitt etwas älter und hatten einen um 1,8 % höheren Frauenanteil als Patienten ohne UAW. Dies ist zwar nur eine geringe Differenz, bestätigt aber tendenziell die Ergebnisse anderer Studien, in denen das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für UAW ermittelt wurde (Lazarou et al. 1998, Thürmann 2005).

5.1.2. Anzahl und Art der Vorerkrankungen

Die mittlere Anzahl von sieben zumeist chronischen Erkrankungen pro Patient bestätigt die geriatritypische Multimorbidität.

In der Analyse der Vorerkrankungen zeigt sich ein erwartungsgemäß hoher Anteil an kardiovaskulären Diagnosen (Malatoni et al. 2012, Wilkins et al. 2012). Bei einem Vergleich der Verlegungsbrieфе der einweisenden Abteilungen mit den Verlegungs- bzw. Entlassberichten der Akutgeriatrie fiel auf, dass die Diagnosen Demenz, Depression, Immobilität, Post-Fall-Syndrom bzw. Sturzkrankheit, Vitamin-B12-Mangel und Malnutrition häufig neu erschienen sind bzw. ergänzt wurden. Hierbei dürfte es sich jedoch weniger um Neuerkrankungen handeln als vielmehr um die Ergebnisse eines gezielten geriatrischen Assessments. Mit Hilfe standardisierter Verfahren wie dem Mobilitätstest nach Tinetti (Tinetti 1986), dem Minimal Status-Test (Folstein 1975), dem geriatrischen Screening nach Lachs (Lachs et al. 1990) und der Geriatric depression scale (Yesavage et al. 1983) konnten typische geriatrische Problemfelder aufgedeckt werden. Vitamin-B12-Mangel ist vor allem bei älteren Menschen weit verbreitet und steht unter anderem in Zusammenhang mit kognitiven Störungen (Tangney et al. 2011).

5.1.3. Häufigkeit von Stürzen

Mit einem Anteil von 43 % war der Sturz eine häufige Diagnose unter den UAW-Patienten. In der Allgemeinbevölkerung sind etwa 30 % der über 65-Jährigen von Stürzen betroffen, wobei die Inzidenz mit dem Alter noch weiter ansteigt (Gillespie et al. 2012, Limpawattana et al. 2012). Statistisch wird etwa die Hälfte dieser Patienten im folgenden Jahr erneut stürzen, was die Bedeutung von Sturzanamnese und Prophylaxe unterstreicht (Rubenstein und Josephson 2002). Der hohe Anteil gestürzter Patienten lässt sich einerseits durch die Altersstruktur, andererseits durch die häufigere Verlegung gestürzter bzw. sturzgefährdeter Patienten in die Geriatrie erklären. Nach Fomina et al., die sich ebenfalls mit Patienten der Geriatrie in Jena aus dem Zeitraum Januar 2008 bis Juli 2008 beschäftigten, war die Femurfraktur die häufigste Hauptdiagnose. Bei der hier untersuchten Population zeigte sich ein überproportional hoher Frauenanteil an den gestürzten Patienten sowie ein Überwiegen sturzassoziierter Frakturen beim weiblichen Geschlecht. In einer Studie von Herrmann und Meier-Baumgartner 1999 zur sturzbedingten, proximalen Femurfraktur älterer Menschen lag der Frauenanteil bei 82 %. Da es sich bei schenkelhalsnahen Frakturen meist um osteoporotische Frakturen handelt, ist dies natürlich wenig verwunderlich (Seibel 2001). Auch wenn sich diese Untersuchung nicht mit den medikamentösen Einflüssen auf das Sturzrisiko beschäftigte, so müssen die Ergebnisse dennoch vor dem Hintergrund eines vorwiegend weiblichen und sturzgefährdeten Patientengutes interpretiert werden.

5.2. Analyse der Medikation

5.2.1. Anzahl und Art der Medikamentenanwendungen

70 % der Patienten erhielten täglich mehr als 5 Medikamente. Während des stationären Aufenthaltes stieg der Anteil auf etwa 87 % an. Die Festlegung von Junius-Walker et al. 2007, nach der eine tägliche Einnahme von mehr als 5 Medikamenten unter dem Begriff der Polymedikation zusammengefasst wird, gilt als allgemein akzeptiert. Polymedikation wurde bereits mehrfach als Risikofaktor für UAW, Interaktionen und Hospitalisierungen ermittelt (Slabaugh et al. 2010, Thomson et al. 2007).

Entsprechend des hohen Anteils von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der UAW-Population bilden Kardiovaskularia und Antithrombotika den zahlenmäßig größten Anteil an der Medikation. In einer Untersuchung an neurologischen Patienten am Universitätsklinikum Jena waren Kardiovaskularia mit etwa 50 % in vergleichbarer Stärke vertreten (Thiele 2009). Der Sturz als zweithäufigste Diagnose und häufigste Ursache für eine proximale Femurfraktur wurde in prophylaktischen bzw. therapeutischen Medikamentenanwendungen nur sehr wenig abgebildet. Nur 5 der 123 Patienten erhielten ein Bisphosphonat. Bei 23 Patienten erfolgte eine orale Substitution von Calcium plus Vitamin D, wobei ein minimierender Effekt auf das Sturzrisiko bisher nur für im Heim lebende ältere Frauen belegt werden konnte (Avanell et al. 2008). Allerdings erscheint auf der Gegenseite der Anteil von Arzneimitteln mit erhöhtem Sturz- bzw. Frakturrisiko bedenklich. Für Protonenpumpenhemmer, die von 72 % der Patienten eingenommen wurden, ist bei Langzeiteinnahme eine Steigerung der Frakturrate belegt (Fraser et al. 2012). Auch Diuretika und Antihypertensiva können durch das häufigere Auftreten orthostatischer und hypotoner Dysregulationen Sturzereignisse fördern (Adriano und Funk 2007, Nikolaus 1999). Doch auch ein schlecht eingestellter Hypertonus gilt als Risikofaktor. Gute statistische Belege existieren für Polymedikation allgemein sowie für die Einnahme von Tranquillanzien und Benzodiazepinen (Weyerer und Schäufele 1998). Letztere waren hier nur in sehr geringen Zahlen vertreten. Auch für Neuroleptika wird ein erhöhtes Sturzrisiko diskutiert, was sich in Studien jedoch nicht sicher belegen ließ. Der Einsatz von Neuroleptika während des stationären Aufenthaltes war mit knapp 5 % bei den hier untersuchten Patienten relativ gering und stieg bis zum Entlassungszeitpunkt auf 16 % an. Die Empfehlung der Priscus-Liste, sedierende Antidepressiva wie Mirtazapin und niederpotente Neuroleptika wie Melperon gegenüber langwirksamen Benzodiazepinen zu bevorzugen, kann für diese Entwicklung mitverantwortlich sein.

Niedermolekulare Heparine, Antibiotika, orale Kaliumpräparate und Metamizol waren die am häufigsten neu verordneten Medikamente, wobei die letzten beiden auch in der Entlassmedikation enthalten waren. Insgesamt reduzierte sich die durchschnittliche Anzahl der Arzneimittelanwendungen pro Patient von 8,88 während des stationären Aufenthaltes auf 5,76 bei Entlassung, wobei der Anteil von Kardiovaskularia und Antithrombotika um 10 % zurückging.

5.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

5.3.1. Inzidenz

Mit der angewendeten Methode konnte bei 17 % der untersuchten Patienten mindestens eine UAW gefunden werden. Eine Studie an deutschen Krankenhäusern schätzt die Inzidenz UAW-bedingter Hospitalisierungen auf etwa 5 % (Stausberg und Hasford 2010). Allerdings ist insbesondere bei älteren Patienten das Risiko für das Auftreten einer UAW auch während des stationären Aufenthaltes erhöht. In einer Metaanalyse von Lazarou et al. 1998, in die 39 Studien an ausschließlich amerikanischen Krankenhäusern einbezogen wurden, konnte eine Inzidenz von 10,9 % stationärer UAW und 4,7 % UAW-bedingter Hospitalisierungen ermittelt werden. In unserer Untersuchung waren 14,5 % der Patienten während des stationären Aufenthaltes von UAW betroffen und 2,5 % der Patienten wurden aufgrund einer UAW hospitalisiert.

5.3.2. Verhältnis von Leit-UAW und Gesamt-UAW

Während bei den Leit-UAW die kardiovaskulären und gastrointestinalen Ereignisse überwogen, machten bei der Gesamtheit der UAW die Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes den größten Anteil aus. Dies entspricht auch den Ergebnissen anderer Studien, in denen beispielsweise die Hypokaliämie zwar als UAW mit hoher Inzidenz, jedoch geringem Schweregrad beschrieben wird (Maibach 1990). Neurologisch-psychiatrische UAW wie Vigilanzstörungen oder Delirien wurden meist als Folge-UAW von Hyponatriämien oder Hypoglykämien dokumentiert. Im Hinblick auf das untersuchte Patientengut waren neurologisch-psychiatrische Störungen im Zusammenhang mit Arzneimittelanwendungen mit einer Inzidenz von ca. 2,5 % jedoch überraschend selten. In einer Arbeit von Wehling 2012 wird diese für kognitive Störungen und Delirien mit 12 - 50 % angegeben, wobei Polypharmazie und die Anwendung psychotroper Arzneimittel wie Benzodiazepine, Opiate, trizyklische Antidepressiva und atypische Neuroleptika als Risikofaktoren gelten. Die multifaktorielle Genese und die komplexen pharmakologischen und nichtpharmakologischen Zusammenhänge solcher Störungen erschwerten sehr wahrscheinlich bereits die Beurteilung durch die behandelnden Ärzte (Naber 1998). Wünschenswert wären mehr klinische Studien

zu Psychopharmaka auch an hochaltrigen Probanden, um sowohl negative als auch positive Effekte auf Kognition und Lebensqualität der Betroffenen besser quantifizieren zu können.

5.3.3. Kardiovaskuläre UAW

5.3.3.1. Hypotonie

Der Bluthochdruck zählt in den westlichen Industrieländern zu den häufigsten Erkrankungen und nach wie vor zu den führenden Todesursachen. Die Prävalenz hypertoner Blutdruckwerte steigt für den systolischen Bereich mit dem Lebensalter kontinuierlich an, während die diastolischen Werte im Schnitt bei den 60-jährigen Männern und 70-jährigen Frauen ihr Maximum erreichen und danach wieder sinken (Primatesta et al. 2001, O'Rourke 2002). Die Erkenntnis, dass die Differenz zwischen dem systolischen und dem diastolischen Blutdruck, der sogenannte Pulsdruck, besser mit dem kardiovaskulären Risiko korreliert als allein die Höhe dieser Werte, macht die Therapie der Hypertonie im hohen Alter zur besonderen Herausforderung (Benetos et al. 2000, Franklin et al. 2001). Durch die medikamentöse Senkung erhöhter Blutdruckwerte konnte in der HYVET-Studie erstmals auch für über 80-Jährige eine Reduktion der Gesamtmortalität belegt werden. Die mit einem Diuretikum und gegebenenfalls einem zusätzlichen ACE-Hemmer behandelten Patienten hatten nach zwei Jahren einen mittleren Blutdruck von 143,5/78 mmHg erreicht, wobei ein systolischer Wert kleiner 150 mmHg als relativ moderates Ziel angestrebt wurde (Beckett et al. 2008).

Die Ergebnisse anderer Publikationen deuten darauf hin, dass Grenzwerte für den systolischen und diastolischen Blutdruck nicht starr und allgemeingültig festgelegt werden können, sondern abhängig von Alter, Geschlecht und Komorbiditäten variieren (Port et al. 2000). In den bisherigen Leitlinien zur Hypertonustherapie wurde für die Blutdruckeinstellung keine Untergrenze angegeben, das Addendum von 12/2011 weist nun ausdrücklich darauf hin, dass ein Blutdruck von 120/70 mmHg nicht unterschritten werden sollte.

Mittlerweile gilt es als erwiesen, dass ein Absenken dieser Werte, vor allem im diastolischen Bereich, die kardiovaskuläre Mortalität sogar wieder ansteigen lässt (Fagard et al. 2007, Messerli et al. 2006). Unter streng normotensiver Blutdruckeinstellung, wie bisher insbesondere für Diabetiker empfohlen, kommt es unter anderem zu einer Häufung

unerwünschter Arzneimittelwirkungen wie Synkope, Hyperkaliämie oder Abnahme der GFR. (The ACCORD Study Group 2008). Auch bezüglich der Sturzursachen dominieren bei Hochbetagten von 85 Jahren und älter intrinsische Ursachen wie Schwindel und orthostatische Beschwerden (Herrmann 1999), die auch zum typischen Nebenwirkungsprofil von Antihypertensiva und Diuretika gehören.

Bei der Analyse der Patientendaten wurden gehäuft auffallend niedrige Blutdruckwerte verbunden mit einer Reduktion von Antihypertensiva beobachtet. Auch die Dokumentation in den Entlassungsbriefen verdeutlicht ein wachsendes Bewusstsein gegenüber der iatrogenen Hypotonie als UAW. Erniedrigte Blutdruckwerte unter Antihypertensiva und Diuretika stellen in dieser Patientenpopulation die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen dar. Gut ein Drittel aller Hypotonien können dabei als Folge-UAW arzneimittelassoziierter Diarrhoen und Exsikkosen gewertet werden. Bezüglich der Art der antihypertensiven Medikation konnten für Nitrate, Angiotensinrezeptorblocker und Calciumantagonisten tendenziell höhere Verordnungszahlen bei hypotonen Patienten beobachtet werden. Luukinen et al. 1999 beschrieben für Nitrate und Calciumantagonisten ein erhöhtes Risiko für eine orthostatische Hypotension. Mansourati zeigte in seiner Studie von 2012 bei polymorbiden Patienten diesbezüglich einen Zusammenhang bei der Kombination von drei und mehr Antihypertensiva. Auch bei den hier untersuchten Patienten mit antihypertensiver Mehrfachkombination wurden zum Teil deutlich erniedrigte Werte sowohl im systolischen als auch im diastolischen Bereich gemessen. Insgesamt waren Umfang und Dosierung der antihypertensiven Therapie bei allen UAW-Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung geringer als bei stationärer Aufnahme, was auf eine primär zu strenge Blutdruckeinstellung hinweist. Teilweise lässt sich dies durch die Umsetzung bisheriger Leitlinien erklären, in denen insbesondere bei kardiovaskulären Risikogruppen wie Diabetikern und Niereninsuffizienten eine streng normotensive Einstellung unter 125/75 mmHg empfohlen wurde.

Weiterhin ist es möglich, dass nichtmedikamentöse Einflussfaktoren wie Operationen oder Infekte bei ambulant normotensiv eingestellten Hypertonikern erst stationär zu pathologischen Kreislaufstörungen führten. Betrachtete man den Verlauf der Blutdruckwerte, so fiel auf, dass diese am Tag der Krankenhausaufnahme bzw. Verlegung fast durchgängig höher lagen, als im Verlauf des stationären Aufenthalts. Dies könnte als sympathotone Reaktion der Patienten auf die neue Situation gewertet werden. Problematisch ist dieses Phänomen auch als Ursache für

zusätzliche Medikamentenverordnungen an eigentlich normotensive Patienten durch falsch hohe Messwerte beim ambulanten Arztbesuch, was auch unter dem Begriff „Weißkittelsyndrom“ bekannt ist. Das Übernehmen veralteter Medikamentenlisten, die Fortführung einer einmal begonnenen Therapie trotz Absenkung der Blutdruckwerte im Verlauf oder mangelnde Compliance mit der Folge von Zusatzverordnungen sind denkbare Ursachen für eine zu strenge Blutdruckeinstellung.

Obwohl erniedrigte Blutdruckwerte nur in wenigen Fällen mit Symptomen wie Schwindel, Schwäche oder kognitiven Einschränkungen in Verbindung gebracht werden konnten, sollte die hohe Prävalenz von Hypotonien vor dem Hintergrund aktueller Studienergebnisse bezüglich einer gesteigerten Gesamtmortalität und Inzidenz unerwünschter Ereignisse nachdenklich stimmen.

Die behandelnden Ärzte zeigten sich möglicherweise auch in Zusammenhang mit der hohen Anzahl gestürzter Patienten für diese Problematik sensibilisiert, was in der Anpassung der Blutdruckmedikation deutlich wurde.

5.3.3.2. Herzrhythmusstörungen

Die Prävalenz von HRST in der untersuchten Altersgruppe ist hoch. Für das VHF wird diese in der Literatur mit 4 – 6 % bei den über 60-Jährigen, bei den über 80-Jährigen sogar mit 9 bis 16 % abgegeben (Franklin et al. 2001). Die aktuelle Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung von etwa 1 % wird aufgrund der demographischen Entwicklung deutlich ansteigen (Gerth et al. 2006). Neben der altersabhängigen Zunahme kardialer Erkrankungen sind jedoch auch die wachsenden Verordnungszahlen von Kardiovaskularia für diesen Trend mitverantwortlich, denn HRST gehören zu den häufigsten UAW dieser Medikamentenklasse (Teweleit et al. 2001). Dabei ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen, denn aufgrund des meist asymptomatischen Verlaufs von HRST und der damit zeitverzögerten Diagnosestellung ist die Abgrenzung möglicher medikamentöser Auslöser schwierig.

Für alle Diuretika sind in der Fachinformation EKG-Veränderungen beschrieben, die sich am ehesten auf Elektrolytverschiebungen von Kalium, Magnesium und Calcium zurückführen lassen. Damit können sie auch die arrhythmogene Wirkung anderer Medikamente wie Betablocker, Betamimetika, Digitalisglykoside und trizyklische Antidepressiva begünstigen.

Bei etwa der Hälfte der Patienten mit Herzrhythmusstörungen lagen Veränderungen der Kaliumhomöostase vor, wobei es sich überwiegend um Hypokaliämien handelte, die eine allgemein hohe Prävalenz unter den UAW-Patienten aufwies.

Insgesamt fanden sich mehr medikamentös assoziierte Bradykardien als Tachykardien.

Verdächtig wurden dabei hauptsächlich zur Frequenzkontrolle eingesetzte Präparate wie Metoprolol und Digitoxin. Auch in den Ergebnisberichten der Pharmakovigilanzzentren konnte eine Vielzahl von UAW auf die Einnahme von Digitalisglykosiden zurückgeführt werden (Humaid 2000, Schmiedel et al. 2007). Fiebig 2003 ermittelte dabei in einer retrospektiven Analyse am Universitätsklinikum Jena, dass hiervon insbesondere hochaltrige Frauen mit niedrigem BMI betroffen sind. Auch in dieser Untersuchung waren Patienten mit Bradykardie unter Digitalismedikation in 7 der 8 Fälle weiblich. Ein einzelner, jedoch prägnanter Fall war außerdem eine schwere Bradykardie in Zusammenhang mit der Neuverordnung von Donepezil. Eine amerikanische Studie belegte eine erhöhte Inzidenz von Bradykardien durch Cholinesterasehemmer bei Demenzpatienten zum Teil vergesellschaftet mit Synkope, Sturz oder Schrittmacherimplantation (Hernandez et al. 2009).

Für den einen der beiden Patienten mit Tachykardie fand sich ein gut dokumentiertes Ereignis unter antiasthmatischer, endobronchialer Therapie. In einer Studie von Warnier et al. 2012 konnte eine erhöhte Inzidenz insbesondere tachykarder Arrhythmien unter Betamimetika nachgewiesen werden.

In nur einem Fall war eine bradykarde HRST mit einer stationären Aufnahme verbunden, wobei es sich hierbei am ehesten um eine unklare Überdosierung mit erhöhtem Glykosidspiegel handelte. In den meisten Fällen war das Absetzen bzw. die Reduktion der verdächtigen Medikamente für die Frequenznormalisierung ausreichend. Im Hinblick auf die zusätzlich notwendige Überwachung der Patienten beispielsweise durch ein EKG-Monitoring waren Rhythmusstörungen von hoher klinischer Relevanz.

5.3.3.3. Kardiale Dekompensation

Die kardiale Dekompensation gehört zu den häufigsten Ursachen für eine stationäre Aufnahme bei geriatrischen Patienten mit häufig multifaktorieller Genese (Fink und Haidinger 2007). Aus arzneimitteltherapeutischer Sicht ist dabei eine relative Überdosierung negativ inotroper Medikamente ebenso in Erwägung zu ziehen wie die Nichteinnahme von

Diuretika durch Complianceprobleme (Findl et al. 2001). Für Digitalispräparate ist insbesondere bei Frauen eine erhöhte Hospitalisierungsinzidenz durch spontane kardiale Dekompensation oder Intoxikation nachgewiesen (Warren et al. 1994).

Im Hinblick auf die eigentlich hohe Inzidenz der kardialen Dekompensation bei multimorbiden Patienten konnten nur drei Fälle mit einer medikamentösen Ursache dokumentiert werden, was sich sehr wahrscheinlich auf die hohe Prävalenz von Alternativursachen zurückführen lässt. Ein detailliert beschriebener Fall wurde in Zusammenhang mit der Neuverordnung von Etoricoxib erhoben, wobei die Ursache der kardialen Dekompensation hier am ehesten in der medikamentös assoziierten Tachykardie zu finden war. Weitere Störungen der kardialen Mikrozirkulation konnten nicht ausgeschlossen bzw. belegt werden. Die Erhöhung des kardiovaskulären Risikos durch selektive und nicht-selektive Cyclooxygenasehemmer ist zwar hinreichend bekannt (EMA 2005), die Beurteilung kausaler Zusammenhänge stellt sich im klinischen Alltag jedoch nach wie vor schwierig dar. Generell auf NSAR zu verzichten, ist im Sinne einer suffizienten Schmerztherapie sicher nicht sinnvoll. Bei Risikopatienten sollte die Anwendung jedoch streng abgewogen werden.

5.3.4. Gastrointestinale UAW

Clostridium difficile assoziierte Diarrhoe (CDAD) und AAD

Die *Clostridium difficile* assoziierte Diarrhoe ist die am häufigsten diagnostizierte nosokomiale Diarrhoe in den westlichen Industrieländern und verzeichnet einen Anstieg an Häufigkeit und Schweregrad. Die Inzidenz während eines stationären Aufenthaltes liegt mit 0,1 bis 2 % höher als für MRSA-Infektionen und steigert die Krankenhausmortalität um das Dreifache (Oake et al. 2010, Aseeri et al. 2008).

Risikofaktoren sind ein höheres Lebensalter, Komorbiditäten, Immunsuppression, Intensivpflichtigkeit, langer Krankenhausaufenthalt sowie die Herkunft aus einer Pflegeeinrichtung und erklären somit auch die erhöhte Vulnerabilität geriatrischer Patienten (Fashner et al. 2011).

Voraussetzung einer Infektion oder endogenen Besiedlung ist jedoch meist die Störung der natürlichen Darmflora durch eine Antibiotikatherapie.

Bei allen hier erfassten CDAD konnte ein enger zeitlicher Zusammenhang mit einer Antibiose gefunden und somit in Abhängigkeit weiterer bereits genannter Risikofaktoren der Anspruch auf eine UAW geltend gemacht werden. Laut einer Studie von Hensgen et al. 2011 treten Clostridieninfektionen (CDI) in einem Zeitintervall von 1 - 3 Monaten nach Beendigung der Antibiose auf, wobei das Risiko innerhalb des ersten Monats am höchsten ist. Auch bei einem Großteil der hier erfassten Patienten war die antimikrobielle Therapie zu Beginn der Diarrhoe bereits beendet.

Insgesamt 32 der 725 Patienten (4,4 %) erlitten während bzw. in Folge einer Antibiotikatherapie eine Diarrhoe, die bei 29 Patienten auf eine Infektion bzw. Überwucherung der Darmflora mit *Clostridium difficile* zurückgeführt wurde. In 30 Fällen erfolgte die antiinfektive Therapie mit Metronidazol bzw. Vancomycin, wobei sich auch bei einem Patienten mit negativem Endotoxin-Test die Symptomatik besserte. Alle Patienten erhielten außerdem eine adjuvante probiotische Behandlung mit *Sacharomyces cerevisiae*.

Bei Anwendung mehrerer Antibiotika aus verschiedenen Klassen gleichzeitig oder in Folge wurden mehr Erkrankungen nachgewiesen als unter Monotherapie. Auch in anderen Studien korreliert die Anzahl der Antibiotika pro Patient mit dem Risiko für eine CDI (Fashner et al. 2011).

Da bei den betroffenen Patienten in 26 von 32 Fällen (81 %) eine kombinierte Antibiose vorlag, ist die Risikobeurteilung für die einzelnen Wirkstoffe schwierig.

Aminopenicilline mit erweitertem Spektrum wurden am meisten verordnet, waren jedoch auch häufig, insbesondere in Monotherapie, nicht mit einer Diarrhoe assoziiert. Im Vergleich dazu führte eine Monotherapie mit der am zweithäufigsten eingesetzten Antibiotikagruppe, den Fluorchinolonen, häufiger zur CDAD (25 % bei Aminopenicillinen vs. 60 % bei Fluorchinolonen).

In der Literatur werden verschiedene Antibiotikaklassen mit unterschiedlichem Risiko bewertet; auch hier liegen Fluorchinolone häufig an vorderer Position (Pepin et al. 2005). Die Studienlage ist diesbezüglich jedoch recht heterogen und zeigt Variationen bei verschiedenen Patientenpopulationen und den jeweils eingesetzten Wirkstoffen. Beispielsweise wurde in einer anderen Arbeit von Jones et al. 1997 für das Fluorchinolon Ciprofloxacin in Kombination mit Clarithromycin und Penicillin bei Pneumonie im Vergleich zu Cefuroxim in der gleichen Kombination sogar eine Reduktion *Clostridium difficile* assoziierter Diarrhoen um 40 % gefunden. Andere Autoren stufen Fluorchinolone, Cephalosporine, intravenöse

Betalactam/ Betalactamase Inhibitoren, Makrolide, Carbapeneme und Lincosamide wie Clindamycin gleichermaßen als Hoch-Risiko-Wirkstoffe für eine CDAD ein (Howell et al. 2010). Auch die Einnahme von Antacida wie H₂-Antihistaminika und Protonenpumpeninhibitoren erhöhen das Risiko, an einer CDAD zu erkranken (Leonard et al. 2007). Letztere wurden von 72 % aller UAW-Patienten und 59 % der an Diarrhoe erkrankten Patienten eingenommen, wobei die Dauer der bisherigen Behandlung nur selten bekannt war. Auch die Indikation war bei fehlender oder nicht dokumentierter Ulcusanamnese häufig nicht gegeben bzw. unklar (Shi und Klotz 2008). Insbesondere die Langzeiteinnahme führt, neben einer Resorptionsstörung von Vitaminen wie Folsäure, Vitamin B12, B1, B6, Vitamin K und Spurenelementen wie Eisen und Calcium durch die bakterielle Überwucherung des Dünndarms zu einer Risikoerhöhung für pulmonale und gastrointestinale Infektionen (Kapadia et al. 2010). Die Verordnungshäufigkeit und Verordnungsdauer von Antacida sollte daher strenger abgewogen werden. Was den Einsatz von Antibiotika anbelangt, so scheinen kürzere Therapieintervalle und eine Deeskalation nach Antibiotogramm nicht nur das Risiko einer CDAD, sondern auch das der Resistenzentwicklung zu minimieren (Pletz 2012). Die Behandlung mit Metronidazol und Vancomycin zeigte sich in dieser Untersuchung zwar als wirksame Therapie gegen die Diarrhoe, ist aber wiederum aufgrund der zu erwartenden und bereits beobachteten Resistenzen auf lange Sicht keine Alternative. Der Prävention einer CDAD kommt daher angesichts ihrer potenziellen individuellen und gesellschaftlichen Belastung durch verlängerte Liegezeiten (Forster et al. 2011), therapiepflichtige Komplikationen sowie der unter anderem damit verbundenen Verfehlung eigentlicher Therapieziele in diesem Patientenkollektiv eine besondere Bedeutung zu. Durch Antibiotika bedingte Durchfallerkrankungen trugen im Vergleich zu anderen UAW signifikant zur Verlängerung des stationären Aufenthaltes bei.

5.3.5. Endokrin-metabolische UAW

5.3.5.1. Hypoglykämie

Die Blutzuckereinstellung mit Hilfe von Insulin und oralen Antidiabetika außer Metformin ist in der Praxis nicht selten eine Gratwanderung zwischen lebensbedrohlichen Hypoglykämien und der Prophylaxe diabetischer Folgeschäden. Hypoglykämien gehören zu den häufigsten mit einer Hospitalisierung assoziierten UAW (Humaid 2000) und sind auch bei subakutem, gehäuftem Auftreten mit Schädigungen des zentralen und peripheren Nervensystems verbunden (Lin und Sheu 2013). In den letzten Jahren konnte durch verschiedene Studien gezeigt werden, dass streng normoglykämisch eingestellte Diabetiker ein höheres Risiko für die Entwicklung von Hypoglykämien und damit eine erhöhte Mortalität haben (Brunkost 2012). Zur Vermeidung von Folgeerkrankungen unter anderem an Nerven, Nieren und Gefäßen, die eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität bedeuten können, sind länger andauernde oder stark hyperglykämische Werte jedoch ebenfalls zu vermeiden (UK Prospective Diabetes Study Group 1998). Um dies zu gewährleisten, wird für ältere Menschen daher aktuell ein HbA1c von unter 8 % empfohlen. Die Auswahl der Medikamente sowie die Art und Intensität der Stoffwechseleinstellung ist jedoch stets eine individuelle Entscheidung, bei welcher die kognitiven Fähigkeiten des Patienten, seine Motivation, seine soziale Situation, Folge- und Begleiterkrankungen, die bisherige Erkrankungsdauer, das Lebensalter sowie die Komedikation eine Rolle spielen (Hader et al. 2004).

Auch Patienten unter oralen Antidiabetika sollten ausreichend über die Symptome einer Hypoglykämie wie Schwitzen, Zittern, Benommenheit, Sehstörungen, Schwäche oder Konzentrationsstörungen aufgeklärt werden. In einer Arbeit von Jennings 1989 wird die Inzidenz hypoglykämischer Symptome unter oralen Antidiabetika mit 20 % angegeben, wobei diese jedoch nur von 40 % der Patienten spontan berichtet wurden (Jennings et al. 1989).

Insbesondere bei Patienten im höheren Lebensalter mit schon lange bestehendem Diabetes mellitus mit autonomer Neuropathie oder psychiatrischen Erkrankungen kann es bei zu strenger Blutzucker-Einstellung, Anwendungsfehlern oder als Folge einer Interaktion zu schweren Unterzuckerungen mit Bewusstseinsverlust kommen, ohne dass sie vorher bemerkt werden.

Von 30 Patienten unter Insulintherapie erlitten 3 eine symptomatische bzw. schwere Hypoglykämie. Insgesamt wurde bei 8 Patienten die Insulindosis reduziert und bei etwa der Hälfte der Patienten die orale antidiabetische Therapie beendet. Ein Zusammenhang mit der Komedikation ließ sich nicht herausstellen. In vier Fällen war die Einnahme eines kardioselektiven Betablockers zu berücksichtigen, Informationen über fehlende Warnsymptome lagen allerdings nicht vor. Bei 10 Patienten unter Insulintherapie, die ebenfalls einen Betablocker einnahmen, traten keine Komplikationen auf.

5.3.5.2. Hyperglykämie

Je nach Dauer und Ausprägung führen überhöhte Blutzuckerwerte zu Polyurie, Exsikkose, Schwindel, Verwirrtheit, Sehstörungen bis hin zum hyperglykämischen Koma. Medikamentöse Auslöser insbesondere bei vorbestehendem Diabetes mellitus sind Betamimetika, Steroide, Schilddrüsenhormone, Thiazide und Schleifendiuretika. Insbesondere unter hoch dosierter Steroidtherapie besteht ein hohes Risiko der Entgleisung mit nachfolgenden Komplikationen. Indikation, Dauer und Dosis sind besonders streng abzuwägen (Pilkey et al. 2012). Aber auch bei Nicht-Diabetikern steigt die Häufigkeit steroidinduzierter Hyperglykämien mit zunehmendem Alter an (Kim et al. 2011).

In dieser Untersuchung konnten zwei Fälle einer steroidinduzierten diabetischen Entgleisung bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus Typ II ermittelt werden, wobei einer mit multiplen Komplikationen verbunden war und zur stationären Aufnahme führte. Die Einleitung einer Steroidbehandlung erfordert daher unbedingt die Klärung, ob eine Anpassung der Insulinbehandlung und regelmäßige Stoffwechselkontrollen im ambulanten Bereich gewährleistet sind.

5.3.5.3. Störungen des Wasser-Elektrolythaushaltes und der renalen Funktion

Ältere Menschen haben ein höheres Risiko für pathologische Schwankungen der Elektrolyt- und Wasserkonzentrationen, häufig getriggert oder verursacht durch Medikamente. Es ist bekannt, dass Diuretika zu Verlusten bzw. Störungen im Calcium-, Magnesium-, Natrium- und Chloridhaushalt führen. Neben Schleifen-, Thiazid- und kaliumsparenden Diuretika können allerdings auch verschiedenste andere Medikamente wie Glukokortikoide, Insulin,

trizyklische Antidepressiva, SSRI, Neuroleptika, NSAR, ACE-Hemmer, Sartane den Elektrolyt-, Wasser- und Säure-Basenhaushalt beeinflussen. Nicht selten finden sich Kombinationen aus mehreren Medikamenten dieser Wirkstoffgruppen bei dem hier untersuchten Patientengut. Allein die Anwendung von über 12 Medikamenten stellt einen Risikofaktor für Elektrolytstörungen dar, was die komplexen und schwer durchschaubaren Prozesse multipler Wechselwirkungen veranschaulicht (Widmer et al. 1995).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse aus klinischen Studien, dass es sich bei den Elektrolytstörungen um eine der häufigsten Gruppen von UAW handelt, allen voran die Hypokaliämie (Passarelli und Wilson 2005). Abhängig von Definition, Begleiterkrankungen, Komedikation, Häufigkeit der Laborkontrollen usw. variieren die Studienergebnisse zur Inzidenz der diuretikaassoziierten Hypokaliämie zwischen 5 und 50 % (Swaminathan 1998). Diuretika stellen nicht zuletzt aufgrund dieser Tatsache bei stationären Patienten einen wesentlichen Anteil der UAW-verursachenden Medikamente dar (Kane-Gill et al. 2010, Hassan et al. 2010).

Die anhand der Dokumentation eruierbaren unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Bereich des Elektrolythaushaltes beschränkten sich erwartungsgemäß auf die Störungen der Kalium- und Natriumhomöostase.

Die **Hypokaliämie** stellt mit einer Prävalenz von 55 % unter den UAW-Patienten und somit mindestens 10 % bei allen in diesem Zeitraum behandelten Patienten die mit Abstand häufigste UAW dar. Häufig trat sie in Begleitung bzw. in Verbindung mit anderen UAW auf. Allein aufgrund der Hypokaliämie wurden in den meisten Fällen verdächtige Medikamente wie Diuretika nicht beendet oder reduziert, sondern Kalium oral substituiert, weshalb der Kausalzusammenhang nicht beurteilbar oder nur eine Registrierung als Begleit-UAW möglich war. Nur in einem Fall wurde ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern ganz klar mit einer medikamentös induzierten Hypokaliämie in Verbindung gebracht. Bei allen anderen Patienten ließen sich Symptome eines chronischen Kalium-Mangels wie Müdigkeit, Schwäche, Muskelkrämpfe, gestörte Kohlenhydrattoleranz anhand verfügbarer Informationen allerdings nicht zuordnen.

Im Verhältnis zur Häufigkeit tritt die Bedeutung der Hypokaliämie im klinischen Alltag daher scheinbar in den Hintergrund, was sich in dem geringen direkten Einfluss auf die

Arzneimitteltherapie widerspiegelt. Der allgemeine Rückgang der Verordnungszahlen von Diuretika in der UAW-Population fiel bei Patienten mit Hypokaliämie etwas stärker aus. Dies ließ sich aber am ehesten auf Leit-UAW wie CDAD, Hypotonie, Hyponatriämie und Exsikkose zurückführen, die häufig mit einer Hypokaliämie assoziiert waren. Dabei ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der bereits genannten Leit-UAW die Reduktion von Medikamenten mit Wirkung auf das RAAS wie Aldosteronantagonisten, ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorantagonisten nicht selten war (insgesamt 26 Fälle), was das Auftreten von Hypokaliämien bei diesen Patienten gefördert haben kann. Trotz ihres scheinbar häufig asymptomatischen Verlaufs sollten Hypokaliämien in ihrem Risikopotenzial nicht unterschätzt werden, was bspw. durch die erhöhte perioperative Mortalität verdeutlicht wird (Wahr et al. 1999). Durch die Kaliumsupplementation wurde dieser Problematik zwar Rechnung getragen, jedoch bleiben die Langzeiteffekte beispielsweise aufgrund fehlender Compliance oder Weiterverordnung fraglich. Außerdem ist das Risiko von Überdosierungen insbesondere bei gestörter Nierenfunktion durch orale Kaliumpräparate nicht unerheblich, zumal „Nahrungsergänzungsmittel“ bei vielen Patienten nicht als Arzneimittel betrachtet und daher oft nicht angegeben werden.

Die mit einer Prävalenz von 2 % aller Patienten deutlich seltenere **Hyponatriämie** zeigte als UAW einen größeren Einfluss auf Dokumentation und Arzneimitteltherapie. Bei allen Leit-UAW folgte eine Reduktion oder ein Absetzen verdächtiger Medikamente, am häufigsten das Diuretikum Hydrochlorothiazid sowie je einmal Imipramin, Citalopram und ein NSAR. Als Risikofaktor bzw. Ursache für Delir, Gang- und Aufmerksamkeitsstörungen sowie Osteoporose (Kinsella et al. 2010, Ayus und Moritz 2010) erlangt die Hyponatriämie vor dem Hintergrund aktueller Studienergebnisse zunehmend an Bedeutung (Thürmann 2009). Eine akute Störung äußert sich durch Kopfschmerzen, Übelkeit, Tremor und epileptische Anfälle. Auch hier fand sich bei einem Patienten eine Assoziation mit einem Krampfanfall. Bei langsamer Entwicklung über mehr als zwei Tage stehen Müdigkeit, Verwirrtheit, Appetitlosigkeit und Wesensänderung im Vordergrund. Die Kausalitätsanalyse erscheint hier jedoch ähnlich schwer wie bei Symptomen chronischer Hypokaliämien. Zu den häufigsten Ursachen einer Hyponatriämie zählt das Syndrom der inadäquaten Diurese (SIAD), das hier in zwei Fällen als UAW dokumentiert wurde. Per Definitionem kann ein SIAD allerdings nur in Abwesenheit einer Nierenerkrankung diagnostiziert werden (Esposito et al. 2011). Fraglich bleibt, ob bei den hier untersuchten Patienten die Angaben zu renalen Vorerkrankungen

vollständig waren bzw. welchen Stellenwert die durch Diabetes oder Hypertonie hervorgerufenen Mikroangiopathien in diesem Zusammenhang einnehmen. Neben medikamentösen Ursachen wie trizyklischen Antidepressiva, SSRI oder Neuroleptika sind pulmonale und zerebrale Infektionen bzw. Erkrankungen und postoperative Schmerzzustände häufige Auslöser eines SIAD und liegen nicht selten nebeneinander vor. Auch bei den hier beschriebenen Patienten muss in vielen Fällen von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen werden. In der Literatur finden sich Häufigkeitsangaben zur Hyponatriämie von 11-35 % bei hospitalisierten Patienten, wobei intravenöse Flüssigkeitsgabe und begleitende Diuretikatherapie die häufigsten Ursachen waren (Sunderam und Mankikar 1983, Daute und Hanisch 1997). Mit unserer Methode ließen sich etwa 2 % medikamentös assoziierter Hyponatriämien erfassen, was sehr wahrscheinlich zu gering ausfällt.

Hyperkaliämien bilden mit insgesamt acht Fällen die seltenste UAW im Bereich der Elektrolytstörungen, die mit Einnahme von kaliumsparenden Diuretika und ACE-Hemmern bei vorbestehender oder sich entwickelnder Nierenfunktionseinschränkung verbunden war. Ein Fall, bei dem eine Erregungsleitungsstörung mit kardiogener Synkope auf die schwere Hyperkaliämie zurückgeführt wurde, führte zur Hospitalisierung. In der Literatur wird neben gelegentlichen Parästhesien oder Muskelzuckungen der Herz-Kreislauf-Stillstand häufig als erstes und einziges Symptom angegeben (Renz-Polster et al. 2004). Auch hier wurden bei den übrigen 7 Patienten keine Symptome beschrieben. Die geringen Zahlen sprechen dafür, dass die in früheren Studien ermittelte Risikokombination von ACE-Hemmern mit kaliumsparenden Diuretika vermieden bzw. durch Wirkstoffe mit antagonistischem Effekt ergänzt wurde. Sie können aber auch ein Hinweis sein, dass diese bekannte Konstellation häufiger als UAW verdächtigt wurde. Auch neuere Arzneimittel wie das Aliskiren bergen ein Risiko für Hyperkaliämien vor allem in Kombination mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern, weshalb diese nur unter engmaschiger Kontrolle zu empfehlen ist (Moist 2012, Epstein 2009).

Allgemein erscheint es bei multimorbiden Patienten unter breit gefächelter Pharmakotherapie schwierig, die Symptome chronischer Elektrolytstörungen als UAW einzugrenzen. Bei jedem Patienten sollte dennoch ein normaler Spiegel angestrebt werden, da sich insbesondere Langzeitfolgen auch nach wie vor schwer abschätzen lassen. Aufgrund ihrer Häufigkeit erscheint es sinnvoll, den Einfluss chronischer bzw. intermittierender Hypokaliämien weiter

zu erforschen. Fraglich bleibt, ob die orale Kalium-Substitution ohne Reduktion saluretischer Medikamente oder Ergänzung antagonistischer Wirkprinzipien im ambulanten Bereich erfolgreich ist.

Exsikkosen und Störungen der renalen Funktion

Die suffiziente Therapie von Herz- und/oder Niereninsuffizienz stellt in der Praxis noch immer eine Herausforderung dar. Schleifendiuretika kommen bei akuter Verschlechterung in hoch dosierter parenteraler Form zum Einsatz, wobei sich das Risiko für unerwünschte Effekte wie Verschlechterung der Nierenfunktion, Ototoxizität und Elektrolytstörungen erhöht (Hassan 2010, Leto 2012). Nicht selten stellt die Behandlung eine Gratwanderung zwischen Dehydratation und Ödembildung dar. Auch die orale Langzeitbehandlung mit Diuretika ist insbesondere bei unzureichender Trinkmenge oder erhöhtem Flüssigkeitsbedarf bzw. -verlust mit dem Risiko der subakuten oder akuten Exsikkose verbunden. Patienten aus Pflegeeinrichtungen scheinen hiervon besonders betroffen zu sein (Kolb 2009). Die Symptome sind oft unspezifisch und reichen von leichten kognitiven Störungen bis zum Delir.

In dieser Untersuchung waren besonders Kombinationen von Schleifen- und Thiaziddiuretika mit symptomatischen Exsikkosen verknüpft, wobei diese mit einer Ausnahme jeweils in gebräuchlichen Dosierungen eingenommen wurden. Dehydratation, Nierenfunktionsverschlechterung, Elektrolytstörungen und Hypotonie waren häufig miteinander assoziiert. Die Festlegung der Leit-UAW richtete sich dabei in erster Linie nach der im Arztbrief erwähnten führenden Problematik. Bei Exsikkosen und renalen Funktionsstörungen wurden Schleifendiuretika häufiger verdächtigt als bei Elektrolytstörungen. Wie in dieser Untersuchung war auch in anderen Studien die zusätzliche Einnahme von NSAR mit renalen Funktionseinschränkungen verbunden (Krämer et al. 2007). Neben dem Vermeiden von Dehydratation empfehlen die Autoren eine möglichst kurzzeitige und niedrig dosierte Gabe dieser Substanzen. Bei den hier betroffenen Patienten wurden NSAR in der Regel durch andere Schmerzmittel wie Opioide oder Metamizol ersetzt.

5.3.6. Hämatologisch-lymphatische UAW

5.3.6.1. Blutungen

Antikoagulanzen bzw. Thrombozytenaggregationshemmer sind eine häufige Komedikation im höheren Lebensalter, was sich unter anderem auf die hohe Prävalenz absoluter Arrhythmien von 10 % bei den über 89-Jährigen zurückführen lässt (Mickley 2011). Da das Schlaganfallrisiko bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern mit jedem Lebensjahr zunimmt, ist auch der prozentuale Anteil der verhinderten thromboembolischen Ereignisse im höheren Alter größer. (Quelle)

Bei etwa einem Drittel aller über 80-Jährigen ist der erlittene Schlaganfall auf VHF zurückzuführen (Wolf et al. 1991). Das heißt, dass ältere Patienten von der Antikoagulation prinzipiell stärker profitieren als jüngere. Nach einem Schlaganfall bzw. einer TIA ist die Senkung der Mortalitätsrate in den ersten 12 Monaten am höchsten, danach nähern sich die Ereignisraten der Patienten mit und ohne orale Antikoagulation wieder an (Singer et al. 2009).

Da mit dem Alter auch das Sturz- und Blutungsrisiko zunimmt (Torn et al. 2005), ist die Entscheidung zur oralen Antikoagulation und deren Weiterführung nicht immer einfach zu treffen. Scores zur Abschätzung des Blutungsrisikos wie der HAS-BLED und des Insultrisikos wie der CHADS₂ können dies erleichtern (Pisters et al. 2010, Gage et al. 2001). Im Hinblick auf Stürze sollten etwa 3 Ereignisse pro Jahr als Kontraindikation, sowohl für Phenprocoumon als auch für ASS, gelten, wobei die Entscheidung stets individuell mit dem Patienten zu treffen ist. In den aktuellen Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie von 2008 wird ASS gegenüber Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ nur noch dann empfohlen, wenn der Patient die orale Antikoagulation ablehnt, da letztere in der Prophylaxe von Schlaganfällen und Embolien deutlich effektiver ist (Aguilar und Hart 2005). Allerdings ist auch zu berücksichtigen, dass Hirnblutungen und schwere extracranielle Blutungen fast doppelt so häufig sind wie unter ASS. Unter anderem ist die Gefahr einer Überdosierung bei Phenprocoumon größer, wobei neben äußeren Faktoren wie Einnahmefehlern und veränderten Ernährungsgewohnheiten auch innere, insbesondere den Leberstoffwechsel alternierende Prozesse oder die Entwicklung einer Stauungshepatitis bei dekompensierter oder chronischer Herzinsuffizienz eine Rolle spielen.

Von den hier untersuchten 123 Patienten erhielten 70 eine Antikoagulation mit Phenprocoumon bzw. eine Thrombozytenaggregation mit ASS oder Clopidogrel, teils in Kombination, worunter insgesamt 18 Blutungsereignisse auftraten (25, 7%).

In Bezug auf ihre klinische Symptomatik sowie potenzielle und tatsächliche Folgen sind die Blutungen von allen hier dargestellten UAW als die am schwerwiegendsten einzuschätzen.

Bei intracraniellen Blutungen lag in 4 der 5 Fälle eine Phenprocoumon-Monotherapie vor, während bei gastrointestinalen Blutungen ASS und Phenprocoumon etwa gleich häufig beteiligt waren (5 vs. 4 Verordnungen). Nur bei 3 Patienten war die Kombination mit einem nichtselektiven NSAR relevant, davon zweimal Diclofenac.

Hauptindikation zur Antikoagulation war das nichtvalvuläre Vorhofflimmern. Zehn der durchschnittlich 83,5 Jahre alten Patienten waren vor stationärer Aufnahme mindestens 1 Mal gestürzt, wobei in 2 Fällen der Sturz Auslöser der Blutung war.

Da bei 5 von insgesamt 8 UAW-Patienten unter Phenprocoumon die Ziel - INR deutlich überschritten war, scheint der Therapiekontrolle eine besondere Bedeutung zu zukommen. Eine weniger intensive Erhöhung der INR kann das Risiko von Blutungen und Thrombembolien unter oraler Antikoagulation senken (Torn et al. 2005). Doch auch hier bleibt letztlich nur ein schmaler Grat zwischen Risikoreduktion und ausreichendem Therapieeffekt (Neidecker et al. 2012).

Eine Kombination blutungsfördernder Medikamente ist stets mit einem erhöhten Risiko verbunden und sollte vermieden werden, daher gilt es, die Indikation einer Komedikation beispielsweise mit NSAR oder Rheologika wie Pentoxifyllin streng zu überprüfen. Mit 9 UAW-bedingten Hospitalisierungen waren Blutungen im Vergleich zu allen anderen UAW führend.

5.3.6.2. Leukozytopenie

In Ländern wie Großbritannien, Schweden, USA, Kanada oder Australien ist Metamizol aufgrund der nach wie vor negativ bewerteten Nutzen-Schaden Bilanz bezüglich der Agranulozytose-Inzidenz trotz guter Wirksamkeit nicht im Handel (Arzneitelegamm 2003). Auch in Deutschland liegen strenge Anwendungsbeschränkungen vor. In dem gesamten Beobachtungszeitraum wurden 2 Fälle einer asymptomatischen Leukopenie unter Metamizol registriert, wobei es in einem Fall zu einer raschen Besserung nach Beendigung der Medikation kam. Eine Agranulozytose trat nicht auf. Unter Therapie sind regelmäßige

Blutbildkontrollen unbedingt erforderlich, da es insbesondere unter Langzeitanwendung häufiger zum Abfall der Leukozyten kommt. Da die Ergebnisse zu den Medikamentenanwendungen darauf schließen lassen, dass Metamizol bspw. aufgrund von Kontraindikationen gegen NSAR und Unverträglichkeit von Opioiden ein häufiges Ausweichpräparat darstellt, muss mit weiter steigenden Verordnungszahlen und damit auch mit einer erhöhten Prävalenz von UAW gerechnet werden. Als Alternative zu NSAR wird Metamizol in der PRISCUS-Liste nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung ebenfalls empfohlen, allerdings erst nachrangig hinter Paracetamol. Dieser Wirkstoff tauchte jedoch in der Schmerztherapie der von uns analysierten Patienten gar nicht auf.

5.3.7. Neurologische UAW

11 - 40 % der Delirien bei Alten gelten als arzneimittelinduziert (Weyerer und Bickel 2007, Catic 2011). Opioide, Benzodiazepine, Anticholinergika und Antidepressiva, aber auch eine Vielzahl anderer Medikamente wie Antiinfektiva, Kortikosteroide oder Antihistaminika können für kognitive Störungen verantwortlich gemacht werden (Kocyigit 2012, Fujii 2012). Damit erscheinen die hier ermittelten Zahlen relativ niedrig. Nur 3 kognitive Störungen wurden als Leit-UAW erfasst, in 2 Fällen wurden Parkinson-Medikamente und in einem Fall das Opioid Oxycodon verdächtigt. Auch bei einer Hyperkinesie mit Sturz, die daraufhin zur Krankenhausaufnahme führte, war die neu begonnene Therapie mit Levo-Dopa ursächlich. Die Parkinsonerkrankung ist jedoch häufig selbst für neurologische Affektionen verantwortlich und stellt eine Kontraindikation für viele Arzneimittel mit antidopaminerger Wirkung dar. Beispielsweise wurde auch in der vorliegenden Untersuchung das klassische Beispiel einer Demaskierung eines beginnenden Parkinsonsyndroms durch den Einsatz von Metoclopramid erfasst. Wegen des Risikos extrapyramidalmotorischer Störungen sollte das Präparat insbesondere bei Kindern und alten Menschen vorsichtig eingesetzt werden.

Vigilanzstörungen und Delirien waren als neurologische Begleit-UAW meist Folge verschiedener Leit-UAW wie Exsikkose, Hyponatriämie, Digitalisüberdosierung oder Hyperglykämie. Letztere waren bezüglich ihrer medikamentösen Kausalität jedoch klarer zuzuordnen. Gerade bei unspezifischen kognitiven Störungen fällt es meist schwer, bestimmte Arzneimittel zu verdächtigen. In einer kleinen Interventionsstudie von Garfinkel und Mangin 2010 an im Mittel 82-jährigen ambulanten Patienten konnte jedoch durch die konsequente

Kürzung der Medikamentenliste um mehr als 50 % nach dem Good Palliative–Geriatric Practice Algorithmus(Garfinkel et al. 2007) unter anderem eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten erreicht werden.

5.4.1. Anzahl der UAW pro Patient

Bei etwa zwei Drittel der Patienten wurde mehr als eine UAW ermittelt. Zum großen Teil handelte es sich dabei sehr wahrscheinlich um miteinander assoziierte Störungen bzw. Folge-UAW. Dennoch wurden verschiedene Symptome eines vermutlich identischen Pathomechanismus als einzelne UAW betrachtet, da letztlich für jede Störung und jedes Arzneimittel ein spezifisches Kausalitätsassessment notwendig ist. Bei Patienten mit gastrointestinalen und endokrin-metabolischen Leit-UAW traten gehäuft Begleit- bzw. Folge-UAW auf. Bei den Diarrhoen handelte es sich dabei vorwiegend um Hypotonien sowie Elektrolyt- und Nierenfunktionsstörungen. Während für die Leit-UAW primär Antibiotika verdächtigt wurden, waren es bei den Begleit-UAW in diesem Fall Diuretika und Antihypertensiva. In welcher Ausprägung diese Medikamente im Verhältnis zur Leit-UAW selbst an den Störungen von Kreislauf und Elektrolythaushalt beteiligt waren, kann nicht bis ins Detail geklärt werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die antihypertensive Therapie solche Folge-UAW verstärkt und die Situation des Patienten damit möglicherweise verschlechtert hat. Bei den endokrin-metabolischen Leit-UAW handelte es sich meist um komplexe Störungen, die unter verschiedenen Aspekten betrachtet und voneinander separiert werden mussten. Die notwendige Differenzierung in verschiedene Komponenten wie Hyponatriämie, Hypokaliämie, Dehydratation und Abnahme der glomerulären Filtrationsrate ist bei der Bewertung des relativ hohen Anteils von endokrin-metabolischen UAW während des stationären Aufenthaltes zu berücksichtigen. Eine Zusammenfassung zu einer UAW wäre jedoch nicht angebracht gewesen, da sich die Therapien je nach Ausprägung und Zusammensetzung der einzelnen UAW durchaus unterscheiden und weil diese auch gesondert gewichtet werden mussten. Dies wurde bereits am Beispiel der unterschiedlichen klinischen Relevanz von Hypokaliämien und Hyponatriämien erläutert. Die Berücksichtigung von Begleit-UAW ermöglichte eine differenzierte und dennoch patientenbezogene Darstellung. Sie erlaubte es auch, weniger klar zuzuordnende Symptome eines pathologischen Prozesses, wie beispielsweise das Delir bei Hyponatriämie oder die Vigilanzstörung im Rahmen einer Hypotonie in der Summe mit abzubilden.

5.4.2. UAW-bedingte Hospitalisierung

Bei den UAW-bedingten Hospitalisierungen nahmen die intracraniellen und gastrointestinalen Blutungen die vorderste Position ein. In 7 der 9 Fälle war Phenprocoumon beteiligt, wobei 5 Mal eine relative Überdosierung mit deutlicher INR-Erhöhung nachgewiesen wurde. NSAR waren bei 3 Patienten in Kombination mit Phenprocoumon bzw. Acetylsalicylsäure und Endoxaparin an zwei gastrointestinalen und einer urogenitalen Blutung beteiligt. Drei Patienten wurden mit einer Hyponatriämie eingewiesen, wobei hier jeweils ein NSAR, das trizyklische Antidepressivum Imipramin und Hydrochlorothiazid als verursachende Medikamente dokumentiert wurden. Da bei den Betroffenen auch eine Exsikkose bzw. Hypotonie als primäre Auslöser der Hyponatriämie bspw. in Form eines Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion in Betracht zu ziehen waren, wurden auch Ramipril und Torasemid bei allen 3 Patienten verdächtigt. Durch Antibiotika verursachte Diarrhoen waren für zwei der insgesamt 19 UAW-bedingten Krankenhausaufnahmen verantwortlich. Die restlichen 5 Fälle verteilten sich jeweils auf eine Bradykardie bei Digitalisüberdosierung, eine Hyperkaliämie unter Ramipril plus Spironolakton, eine Hypoglykämie unter Insulin, eine Hyperglykämie unter Prednisolon und eine Hyperkinesie mit Sturz durch Ersteinnahme von Levodopa. In Bezug auf die Untersuchung von Thürmann et al. 2007, wonach 3 - 24 % aller Krankenhausaufnahmen auf UAW zurückgeführt werden können, liegt das Ergebnis mit 2,6 % arzneimittelbedingter Hospitalisierungen eher unter den Erwartungen. Hierbei gilt es jedoch zu berücksichtigen, dass es sich bei den Patienten wie bereits erwähnt selten um direkte Einweisungen handelte, weshalb der Grund der primären Hospitalisierung nicht immer nachzuvollziehen war.

5.4.3. Stationäre Verweildauer der Patienten

Mit 21 Tagen war die mittlere Verweildauer der UAW-Patienten im Vergleich zur Gesamtheit der behandelten Fälle aus dem Untersuchungszeitraum einen halben Tag länger. Bei Patienten mit CDAD verlängerte sich der Aufenthalt im Mittel sogar um 11,5 Tage, was die hohe klinische und wirtschaftliche Bedeutung dieser UAW veranschaulicht.

5.4.4. Klinische Relevanz

Blutungen und Clostridium difficile assoziierte Diarrhoen wurden bezüglich ihrer klinischen Relevanz als hochgradig eingeschätzt, da sie in der Regel die Kriterien für eine schwerwiegende UAW erfüllten. Auch endokrin-metabolische UAW wie Elektrolyt- und Nierenfunktionsstörungen waren von hoher klinischer Relevanz. Eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes ließ sich jedoch retrospektiv nicht nachweisen. Neurologische UAW konnten nur als mittelgradig eingeschätzt werden. Der zusätzliche Aufwand, beispielsweise durch pflegerische Maßnahmen, war nur schwer nachvollziehbar, spielt aber im klinischen Alltag sicher eine bedeutende Rolle. Die subjektive Beeinträchtigung des Patienten war nur in Einzelfällen durch die Dokumentation der Beschwerden im Entlassbericht eruierbar und beeinflusste nicht die Einschätzung der klinischen Relevanz. In Zusammenhang mit Arzneimittelanwendungen werden von Patienten jedoch häufig auch unspezifische Symptome wie Unwohlsein oder gastrointestinale Beschwerden beobachtet. Auch wenn bisher wenige Instrumente für die Messung solcher Beeinträchtigungen existieren, sollten sie in der Praxis Berücksichtigung finden.

5.4.5. Schlussfolgerung

Vor dem Hintergrund bisheriger Studienergebnisse stellt bereits die Reduktion von Polymedikation einen wertvollen Beitrag zur Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen dar. Eine ausführliche Prüfung der Indikation und das Absetzen unnötiger sowie potenziell inadäquater Medikamente können daher dazu beitragen, dass UAW gar nicht erst auftreten. Denn je mehr Arzneimittel angewendet werden, umso komplexer wird das Spektrum an potenziellen Nebenwirkungen und Interaktionen. Multimorbidität und Polymedikation sind zwar einerseits Risikofaktoren für UAW, gleichzeitig erschweren sie jedoch auch deren Erkennung. Da es sich bei den hier ermittelten UAW sehr wahrscheinlich nur um die Spitze des Eisbergs handelt, sind weitere Untersuchungen zu dieser Thematik wünschenswert, um auch bei geriatrischen Patienten das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Medikamenten vernünftig beurteilen zu können.

6. Literaturverzeichnis

- Aguilar M, Hart R. 2005. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 19;(4):CD001925.
- Aseeri M, Schroeder T, Kramer J, Zackula R. 2008. Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol*, 103:2308- 2313.
- Arzneitelegamm. 2003. Metamizol-Warnungen noch aktuell? a-t, 34: 38.
- Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. 2008. Vitamin D and Vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Stand Feb. 2008; Zugriff Okt. 2012.
- Ayus JC, Moritz ML. 2010. Bone disease as a new complication of hyponatremia: moving beyond brain injury. *Clin J Am Soc Nephrol*,5(2):167-168.
- Bagheri H, Michel F, Lapeyre-Mestre M, Lagier E, Cambus JP, Valdiguié P, Montastruc JL. 2000. Detection and incidence of drug-induced liverinjuries in hospital: a prospective analysis from laboratory signals. *Br J Clin Pharmacol*, 50: 479-484.
- Bauer TK, Lindenbaum K, Stroka MA, Engel S, Linder R, Verheyen F. 2012. Fall risk increasing drugs and injuries of the frail elderly — evidence from administrative data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* doi: 10.1002/pds.3357. [Epub ahead of print]
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ. 2008. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*, 358:1887-1898.
- Begaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. 2002. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA*, 288: 1588.
- Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, Ducimetière P, Guize L. 2000. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol*, 35(3):673–680.
- Berliner Deklaration zur Pharmakovigilanz. 2005. Wie sich die Sicherheit von Arzneimitteln verbessern lässt. *International Society of Drug Bulletins*.
- Bingler K, Bosbach G. 2004. Kein Anlaß zu Furcht und Panik - Fakten und Mythen zur "demographischen Katastrophe". *Deutsche Rentenversicherung*, 11-12:725-749
- Böhmer F, Füsgen I. 2009. Geriatrie-Der ältere Patient mit seinen Besonderheiten. Böhlau UTP.
- Borchelt M. 1995. Potential side-effects and interactions in multiple medication in elderly patients: methodology and results of the Berlin Study of Aging. *Z Gerontol Geriatr*, 28(6):420-428.

- Brenner H. 2003. Epidemiologie und Mechanismen. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 53: 892-893.
- Brunkhorst FM. 2012. Does hypoglycaemia increase mortality risk in critical ill patients? Intensive insulin treatment is only recommended in clinical trials. *Dtsch Med Wochenschr*, 137(46):2360.
- Catic AG. 2011. Identification and management of in-hospital drug-induced delirium in older patients. *Drugs Aging*, 28(9):737-748.
- Chan M, Nicklason F, Vial JH. 2001. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Intern Med J*, 31(4): 199-205.
- Daute P, Hanisch E. 1997. Ursachen und klinische Relevanz von Hyponatriämien bei allgemein-chirurgischen Intensivpatienten. *Der Chirurg*, 68(8):816-820.
- De Abajo FJ. 2005. Improving pharmacovigilance practice beyond spontaneous reporting. *International Journal of Pharmaceutical Medicine*, 19(4), 209-218.
- Deetjen P, Speckmann E-J, Hescheler J. 2004. *Physiologie*. München, Jena: Elsevier, Urban & Fischer.
- DESTATIS. 2009. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. 12. koordinierte Bevölkerungsvoraberechnung. Statistisches Bundesamt Berlin.
- Edwards IR, Aronson JK. 2000. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, 356:1255-1259.
- EMA/62838/2005 (European Medicines Agency). Public statement - European Medicines Agency announces regulatory action on COX-2 inhibitors. London, 17 February 2005
- Epstein BJ, Smith SM, Choksi R. 2009. Recent changes in the landscape of combination RAS blockade. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 7(11):1373-1384.
- Esposito P, Piotti G, Bianzina S, Malul Y, Dal Canton A. 2011. The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: pathophysiology, Clinical Management and New Therapeutic Options, *Nephron Clin Pract* 119:c62-c73.
- Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Leonetti G, Tuomilehto J, Yodfat Y. 2007. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Arch Intern Med*, 167:1884- 1891.
- Fashner J, Garcia M, Ribble J, Crowell K. 2011. Clinical Inquiry: What risk factors contribute to C difficile diarrhea? *J Fam Pract*, 60(9):545-547.
- Fassung der Beschlüsse des 98. Deutschen Ärztetages. 1996. *Dtsch. Ärztebl.* 93(7) 295 – 301.
- FDA Drug Safety Communication. 2010. Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors,
- Fiebig C. 2003. Retrospektive Untersuchung unerwünschter Arzneimittelereignisse (UAE) bei Gebrauch von Digitoxin, die zwischen 1997 und 2000 zur stationären Aufnahme in der Klinik für Innere Medizin Jena führten [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.

- Findl I, Klaushofer K, Koller K. 2001. Medikamenten-Compliance geriatrischer Patienten. Top Tipps, 3:1-7.
- Fink W, Haidinger G. 2007. Die Häufigkeit von Gesundheitsstörungen in 10 Jahren Allgemeinpraxis. Z Allg Med, 83:102–108.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 1975. Mini-Mental State (a practical method for grading the state of patients for the clinician). Journal of Psychiatric Research, 12, 189–198
- Fomina A. 2012. Leitlinienkonforme Behandlung alter Patienten am Beispiel von vier wesentlichen Erkrankungen in einer stationären geriatrischen Klinik der Maximalversorgung. [Dissertation] Jena: Friedrich Schiller Universität
- Förstl H. 2008. Behandlungs- und Versorgungsstrategien bei Alzheimer und verwandten Demenzen. Nervenarzt 5:617-628.
- Forster AJ, Taljaard M, Oake N, Wilson K, Roth V, van Walraven C. 2012. The effect of hospital-acquired infection with Clostridium difficile on length of stay in hospital. CMAJ, 184(1):37-42.
- Fraser LA, Leslie WD, Targownik LE, Papaioannou A, Adachi JD. 2012. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. Osteoporos Int DOI 10.1007/s00198-012-2112-9 [Epub ahead of print].
- Franklin S, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. 2001. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. Circulation, 103:1245–1249.
- Fujii S, Tanimukai H, Kashiwagi Y. 2012. Comparison and analysis of delirium induced by histamine h(2) receptor antagonists and proton pump inhibitors in cancer patients. Case Rep Oncol, 5(2):409-412.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. 2001. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 285(22):2864-2870.
- Garfinkel D, Mangin D. 2010. Feasibility Study of a Systematic Approach for Discontinuation of Multiple Medications in Older Adults Arch Intern Med, 170(18):1648-1654
- Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J. 2007. The war against polypharmacy: a new costeffective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. Isr Med Assoc J, 9(6):430-434.
- Gerth A, Höss J, Näbauer M, Steinbeck G. 2006. Epidemiologie von Vorhofflimmern. In: Lewalter T, Hrsg. Rationale Arrhythmiebehandlung. Springer, 13-22.

- Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, Lamb SE. 2012. Interventions for preventing falls in older people living in the community. Cochrane Database Syst Rev, 9:CD007146.
- Hader C, Beischer W, Braun A, Dreyer M, Friedl A., Füsgen I, Gastes U, Grünekle D, Hauner H, Köbberling J, Kolb G, von Laue N, Müller UA, Zeyfang A. 2004. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. In: Scherbaum WA, Kiess W, Hrsg. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft.
- Handbuch Pharmakovigilanz: Erfassung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zu Krankenhausaufnahme führen; BfArM V-11342/68605/1997-2011.
- Hasford J, Göttler M, Munter K-H, Müller-Oerlinghausen B. 2002. Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. J Clin Epidemiol 55: 945-950.
- Hartmann KH. 1997. Erfassung und Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach Anwendung von Impfstoffen. [Dissertation] Frankfurt am Main: Johann Wolfgang Goethe Universität
- Hartwig SC, Siegel J, Schneider P. 1992. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. Am J Hosp Pharm, 49: 2229-2232.
- Hassan Y, Al-Ramahi RJ, Aziz NA, Ghazali R. 2010. Adverse drug events in hospitalized patients with chronic kidney disease. Int J Clin Pharmacol Ther, 48(9):571-576.
- Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. 2012. Time interval of increased risk for Clostridium difficile infection after exposure to antibiotics, J Antimicrob Chemother, 67(3):742-748.
- Hernandez RK, Farwell W, Cantor MD, Lawler EV. 2009. Cholinesterase inhibitors and incidence of bradycardia in patients with dementia in the veterans affairs new England healthcare system. J Am Geriatr Soc, 57(11):1997-2003.
- Herrmann R. 1999. Hip-fracture in the elderly caused by a fall – etiology and rehabilitation. Z Gerontol Geriatr, 32:52–57.
- Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. 2010. Potentially inappropriate medication in the elderly - PRISCUS list. Dtsch Arztebl Int, 107: 543-551.
- Howell MD, Novack V, Grgurich P, Soulliard D, Novack L, Pencina M, Talmor D. 2010. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial Clostridium difficile infection. Arch Intern Med, 170:784-790.
- Humaid BAA. 2000. Analyse der Unerwünschten Arzneimittelereignisse (UAE) unter Berücksichtigung ihrer Vermeidbarkeit, die im Zeitraum vom 1. November 1996 bis zum 31. Oktober 1998 zur stationären Aufnahme in der Klinik für Innere Medizin der FSU Jena führte [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.

- Jennings AM, Wilson RM, Ward JD. 1989. Symptomatic Hypoglycemia in NIDDM Patients Treated With Oral Hypoglycemic Agents. *Diabetes Care*, 12(3):203-208.
- Jones EM, Kirkpatrick BL, Feeney R, Reeves DS, MacGowan AP. 1997. Hospital-acquired *Clostridium difficile* diarrhea. *The Lancet*, 349: 1176 - 1177
- Junius-Walker U, Theile G, Hummers-Pradier E. 2007. Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. *Fam Pract*, 24:14–19.
- Kane-Gill SL, Van Den Bos J, Handler SM. 2010. Adverse drug reactions in hospital and ambulatory care settings identified using a large administrative database. *Ann Pharmacother*, 44(6):983-993.
- Kapadia A, Wynn D, Salzman B. 2010. Potential Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors in the Elderly. *Clinical Geriatrics*, July/August:24-31.
- Kim SY, Yoo CG, Lee CT, Chung HS, Kim YW, Han SK, Shim YS, Yim JJ. 2011. Incidence and Risk Factors of Steroid-induced Diabetes in Patients with Respiratory Disease. *J Korean Med Sci*, 26(2):264–267.
- Kimbel KH, Müller-Oerlinghausen B 1986. Spontanerfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. In: Dölle W, Müller-Oerlinghausen B, Schwabe U, Hsg. *Grundlagen der Arzneimitteltherapie*, Mannheim: B.I.Wissenschaftsverlag, 292 -300.
- Kinsella S, Moran S, Sullivan MO, Molloy MG, Eustace JA. 2010. Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5(2):275-280.
- Kocyigit I, Dortdudak S, Sipahioglu M, Unal A, Yucel HE, Tokgoz B, Eroglu E, Oymak O, Utas C. 2012. Levofloxacin-induced delirium: is it a dangerous drug in patients with renal dysfunction? *Ren Fail*, 34(5):634-636.
- Kolb GF, 2009. Exsikkose und akute Verwirrtheit. In: Kolb GF, Leischker AH, Hrsg. *Medizin des alternden Menschen*. Stuttgart:Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 30-36.
- Kolb GF, Leischker AH. 2009. *Medizin des alternden Menschen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 3-12.
- Kori-Lindner C. 1997. Arzneimittelsicherheit: Nebenwirkungen müssen gemeldet werden. *Dtsch Arztebl*, 94(16): A-1044 / B-869 / C-813.
- Krämer BK, Banas M, Banas B. 2007. Medication-induced impairment of renal function: what is important? *Internist (Berl)*, 48(12):1376-1381.
- Kwetkat A, Tiefenböck A, Wüst W, Heinrich R.1998. Geriatric day clinic. What is the status of an acute geriatric day clinical in the service chain? *Fortschr Med*, 116(25):24-28.
- Lachs MS, Feinstein AR, Cooney LM, Drickamer MA, Marottoli RA, Panill FC et al. 1990. A simple procedure for general screening for functional disability in elderly patients. *Ann Intern Med* 112: 699-706.

- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. 1998. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*, 279 (15):1200-1205.
- Lasek R, Mathias B, Tieden JD. 1991. Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. *Dtsch Ärztebl*, 88(5):A304-A312.
- Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. 2007. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*, 102:2047-2056.
- Limpawattana P, Sutra S, Thavompitak Y, Chindaprasit J, Mairieng P. 2012. Geriatric hospitalizations due to fall-related injuries. *J Med Assoc Thai*, 95 Suppl 7:S235-239.
- Lin CH, Sheu WH. 2013. Hypoglycaemic episodes and risk of dementia in diabetes mellitus: 7-year follow-up study. *J Intern Med*, 273(1):102-110.
- Luukinen H, Koski K, Laippala P, Kivelä SL. 1999. Prognosis of diastolic and systolic orthostatic hypotension in older persons. *Arch Intern Med*, 159(3):273-280.
- Maibach R, Hoigne R, Maurer P, D'Andrea Jaeger M, Egli A, Galeazzi R, Hess T. 1990. Risikobeurteilung im Komprehensiven-Spital-Drug-Monitoring Bern/St. Gallen. In: Ferber HP, Hrsg. Erfassung und Bewertung unerwünschter Wirkungen von Arzneimitteln. Berlin: De Gruyter, 321-331.
- Mansourati J. 2012. Orthostatic hypotension: Implications for the treatment of cardiovascular diseases. *Presse Med*, Nov;41(11):1111-1115.
- Mataloni F, Stafoggia M, Alessandrini E, Triassi M, Biggeri A, Forastiere F. 2012. A cohort study on mortality and morbidity in the area of Taranto, Southern Italy. *Epidemiol Prev*, 36(5):237-252.
- Maywald U, Hach I. 2005. Polypharmazie bei älteren Patienten in Sachsen. *Ärzteblatt Sachsen*, 10: 95.
- Messerli FH, Mancia G, Conti R, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, Kolloch R, Benetos A, Pepine CJ. 2006. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Int Med*, 144: 884-893.
- Mickley F, Hofmann J, Hobohm M. 2011. Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern im Alter, *Ärzteblatt Sachsen* 9:494-498
- Moist L. 2012. ACP Journal Club. Review: Aliskiren plus ACEIs or ARBs increases hyperkalemia more than aliskiren, ACEIs, or ARBs alone. *Ann Intern Med*, 156(12):JC6-9.
- Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. 2007. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med*, 167:1752–1759.
- Muehlberger N, Schneeweiss S, Hasford J. 1997. Adverse drug reaction monitoring-cost and benefit considerations. Part I: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, Oct :6 Suppl 3 :S71-77.
- Naber D .1998. Unerwünschte Wirkungen von Neuroleptika und ihr Einfluss auf die Lebensqualität schizophrener Patienten. In: Möller HJ, Müller N, Hrsg. Schizophrenie – Moderne Konzepte zu Diagnostik, Pathogenese und Therapie. Wien: Springer Verlag, 235-236

- Neidecker M, Patel AA, Nelson WW, Reardon G. 2012. Use of warfarin in long-term care: a systematic review. *BMC Geriatrics*, 12:14.
- Nikolaus T, Specht-Leible N. 1999. Drug prescriptions and multiple falls in community-dwelling frail elderly subjects. *Z Gerontol Geriatr*, 32:307–311.
- Oake N, Taljaard M, van Walraven C, Wilson K, Roth V, Forster AJ. 2010. The effect of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection on in-hospital mortality. *Arch Intern Med*, 170:1804-1810.
- Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, Gambassi G. 2002. *Am J Geriatr Soc*, 50(12):1962-1968.
- Ostrom JR, Hammarlund ER, Christensen DB, Plein JB, Kethley AJ. 1985. Medication usage in an elderly population. *Med Care*, 23:157-164.
- O'Rourke MF. 2002. From theory into practice. Arterial hemodynamics in clinical hypertension. *J Hypertens*, 20:1901–1915.
- Page RL, Ruscin JM. 2006. The risk of adverse drug events and hospital-related morbidity and mortality among older adults with potentially inappropriate medication use. *Am J Geriatr Pharmacother*. 4:297–305.
- Passarelli MC, Wilson J-F. 2005. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population. *Drugs Aging*; 22(9): 767-777.
- Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, Leblanc M, Rivard G, Bettez M, Primeau V, Nguyen M, Jacob CE, Lanthier L. 2005. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associate diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis*, 41:1254-1260.
- Pilkey J, Streeter L, Beel A, Hiebert T, Li X. 2012. Corticosteroid-Induced Diabetes in Palliative Care. *Journal of Palliative Medicine*, 15(6):681-689.
- Pierobon A, Funk M. 2007. *Sturzprävention bei älteren Menschen*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. 2004. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ*, 329:15-19.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. 2010. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 138 (5):1093–1100.
- Pitts CJ, Kearns AE. 2011. Update on Medications With Adverse Skeletal Effects. *Mayo Clin Proc*, 86(4):338–343.
- Pletz M. 2012. Adäquate Antibiotikatherapie [Vortrag]. In: 5. Jenaer Geriatrie-Symposium 2012.
- Port S, Demer L, Jennrich R, Walter D, Garfinkel A. 2000. Systolic blood pressure and mortality. *Lancet*, 355: 175–180.

- Primates P, Brookes M, Poulter NR. 2001. Improved hypertension management and control. Results from the Health Survey for England 1998. *Hypertension*, 38:827–832.
- Thürmann PA 2005. Gender-related differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 48 (5):536-540.
- Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J. 2004. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 3. Auflage. Urban&Fischer Verlag.
- Rossi AC, Knapp DE, Anello C, O'Neill RT, Graham CF, Mendelis PS, Stanley GR. 1983. Discovery of adverse drug reactions. A comparison of selected phase IV studies with spontaneous reporting methods, *JAMA*; 249: 2226-2228.
- Rottenkolber D, Schmiedl S, Rottenkolber M, Farker K, Saljé K, Mueller S, Hippus M, Thuermann PA, Hasford J. 2011. Net of Regional Pharmacovigilance Centers. Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 20(6):626-634.
- Rubenstein LZ, Josephson KR. 2002. The epidemiology of falls and syncope. *Clin Geriatr Med*, 18:141–158.
- Scheuerlein A. 2012. IT-gestütztes Screening von Laborwerten in der UAW-Erfassung. [Diplomarbeit] Jena: Friedrich-Schiller-Universität.
- Schmiedl S, Szymanski J, Rottenkolber M, Dreweolow B, Hase G, Hippus M, Reimann IR, Siegmund W, May K, Haack S, Hasford J, Thürmann PA . 2007. Fingerhut – ein alter Hut? Eine Analyse stationärer Aufnahmen durch digitalisassozierte unerwünschte Arzneimittelwirkungen. *Med Klinik*;102:603-611.
- Schneeweiss S, Hasford J, Göttler M, Hoffmann A, Riethling AK, Avorn J. 2002. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*, 58(4):285-291.
- Schwabe U, Paffrath D. 2012. *Arzneiverordnungsreport 2012*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag.
- Seibel MJ. 2001. Evaluation des osteoporotischen Frakturrisikos. *Dt Ärztebl*, 98(25): A 1681–1689.
- Sera LC, McPherson ML. 2012. Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Changes Associated with Aging and Implications for Drug Therapy. *Clin Geriatr Med*, 28(2):273-286.
- Shi S, Klotz U. 2008. Proton pump inhibitors: An update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol*, 64:935-995.
- Sieber CC. 2007. Der ältere Patient - wer ist das? *Der Internist*, 48:1190–1194.
- Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Go AS. 2009. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 151(5):297-305.

- Slabaugh SL, Maio V, Templin M, Abouzaid S. 2010. Prevalence and risk of polypharmacy among the elderly in an outpatient setting: a retrospective cohort study in the Emilia-Romagna region, Italy. *Drugs Aging*, 27:1019–1028.
- Song X, Mitnitski A, Rockwood K. 2010. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc*, Apr;58(4):681-687.
- Spinewine A, Schmader K E, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, Hanlon JT. 2007. Prescribing in Elderly People. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*, 370: 173–184.
- Statistisches Bundesamt. 2003. Bevölkerung Deutschlands bis 2050, 10. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Presseexemplar, 2003; unter: www.destatis.de/presse/deutsch/pk/2003/Bevoelkerung_2050.pdf
- Stausberg J, Hasford J. 2010. Identification of Adverse Drug Events The Use of ICD-10 Coded Diagnoses in Routine Hospital Data. *Dtsch Arztebl Int*, 107(3): 23-29.
- Steinhagen-Thiessen E, Borchelt M. 1996. Morbidität, Medikation und Funktionalität im Alter. In: Mayer KU, Baltes PB, Hrsg. *Die Berliner Altersstudie*. Berlin: Akademie Verlag GmbH.
- Sternberg SA, Bentur N, Abrams C, Spalter T, Karpati T, Lemberger J, Heymann AD. 2012. Identifying frail older people using predictive modeling. *Am J Manag Care*, 18(10):e392-e397.
- Strandberg TE, Pitkälä KH, Tilvis RS, O'Neill D, Erkinjuntti TJ. 2012. Geriatric syndromes-vascular disorders? *Ann Med*, [Epub ahead of print].
- Sunderam SG, Mankikar GD. 1983. Hyponatraemia in the elderly. *Age Ageing*, 12:77-80.
- Swaminathan R. 1998. Disorders of metabolism 2. In: Davies DM, Hrsg. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford: Oxford University Press, 412-415.
- Tangney CC, Aggarwal NT, Li H, Wilson RS, DeCarli C, Evans DA, Morris MC. 2011. Vitamin B12, cognition, and brain MRI measures. *Neurology* 77:1276-1282.
- Teweleit S, Kuschel U, Hippus M, Goettler M, Bornschein B. 2001. Manifestation and prevention of adverse drug reactions (ADR) in the pharmacotherapy of cardiovascular diseases *Med Klin (Munich)*, 96(8):442-450.
- The ACCORD Study Group. 2008. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 358:2545-2559.
- Tiehle R. 2009. Analyse von Patientendaten nach Auftreten von unerwünschten Arzneimittelereignissen in der Klinik für Neurologie [Dissertation] Jena: Friedrich Schiller Universität.
- Thiem U. 2012. Potenziell inadäquate Medikation Qualität der Arzneimitteltherapie bei Älteren. *Internist (Berl)*, 53(9):1125-1130.

- Thiem U. 2009. Leitliniengerechte Therapie bei multimorbiden Patienten [Vortrag]. Fortbildung Verordnungssicherheit am Institut für Qualität im Gesundheitswesen Nordrhein. Düsseldorf, 14. Januar 2009.
- Thomsen LA, Winterstein AG, Sondergaard B, Haugbolle LS, Melander A. 2007. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother*, 41:1411–1426.
- Thürmann PA, Werner U, Hanke F, Schmiedl S, Drewelow B, Hippus M, Reimann IR, Siegmund W, Hasford J. 2007. Arzneimittelrisiken bei hochbetagten Patienten: Ergebnisse deutscher Studien. In: BÄK, Hrsg. Fortschritt und Fortbildung in der Medizin, Bd. 31, Köln: Dt. Ärzte Verlag, 216-224.
- Thürmann PA. 2009. Pharmakotherapie im Alter. In: Stoppe G, Mann E, Hrsg. Geriatrie für Hausärzte, Bern: Hans Huber Verlag, 255-268.
- Tinetti ME. 1986. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*, 34(2):119-126.
- Torn M, Bollen WL, van der Meer FJ, van der Wall EE, Rosendaal FR. 2005. Risks of Oral Anticoagulant Therapy With Increasing Age. *Arch Intern Med*, 165:1527-1532.
- Torn M, van der Meer FJ, Rosendaal FR. 2004. Lowering the Intensity of Oral Anticoagulant Therapy Effects on the Risk of Hemorrhage and Thromboembolism. *Arch Intern Med*, 164:668-673.
- Turnheim K. 2003. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol*, 38(8):843-853.
- UK Prospective Diabetes Study Group. 1998. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352(9131):837-853.
- Wahr JA, Parks R, Boisvert D, Comunale M, Fabian J, Ramsay J, Mangano DT. 1999. Preoperative serum potassium levels and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA*, 281(23):2203-2210.
- Warnier MJ, Rutten FH, Kors JA, Lammers JW, de Boer A, Hoes AW, de Bruin ML. 2012. Cardiac arrhythmias in adult patients with asthma, *J Asthma*, 49(9):942-946.
- Warren JL, McBean AM, Hass SL, Babish JD. 1994. Hospitalizations with adverse events caused by digitalis therapy among elderly Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med*, 154(13):1482-1487.
- Wedding U, Pientka L, Höffken K, Strauß B. 2007. Medizin des Alterns und des alten Menschen. Erste Aufl. Bern: Smolenski U, Pientka L, Wedding U S.53-54.
- Wehling M. 2008. Arzneimitteltherapie im Alter: Zu viel und zu wenig, was tun? *Dtsch Med Wochenschr* 133: 2289–2291.
- Wehling M. 2012. Medication in the elderly: Cognitive impairment by drugs. *Internist (Berl)*, 53(10):1240-1247.

- Weyerer S, Schäufele M. 1998. Psychopharmaka und Stürze bei älteren Menschen. Fortschr Med, 116:29–31.
- Weyerer S, Bickel H. 2007. Epidemiologie psychiatrischer Erkrankungen in höherem Alter. Grundriss Gerontologie, Band 14, Verlag W Kohlhammer , Stuttgart.
- WHO. 2001. Causality assessment of adverse events following immunization. Weekly Epidemiological Record, 12(76):85-92.
- WHO-ART. 2005. The WHO Adverse Reaction Terminology– WHO-ART. <http://www.unc-products.com/graphics/3149.pdf> [abgerufen am 29.01.2013]
- Widmer P, Maibach R, Künzi UP, Capaul R, Mueller U, Galeazzi R, Hoigné R. 1995. Diuretic-related hypokalaemia: The role of diuretics, potassium supplements, glucocorticoids and β 2-adrenoceptor agonists. Eur J Clin Pharmacol, 49(1-2):31–36.
- Wilkins JT, Ning H, Berry J, Zhao L, Dyer AR, Lloyd-Jones DM. 2012. Lifetime risk and years lived free of total cardiovascular disease. JAMA, 308(17):1795-1801.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. 1991. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke, 22(8):983-988.
- Wedding U, Friedrich C, Krege S. 2007. Uroonkologie bei älteren Patienten. In: Rübber H, Hrsg. Uroonkologie. Springer, 195-201.

7. Anhang

7.1. Kausalitätsassessment nach WHO-UMC

Quelle: "The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment."
<http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf> [abgerufen am 29.1.2013]

Causality term	Assessment criteria
Certain	<ul style="list-style-type: none">• Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake• Cannot be explained by disease or other drugs• Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically)• Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognized pharmacological phenomenon)• Rechallenge satisfactory, if necessary
Probable/Likely	<ul style="list-style-type: none">• Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake• Unlikely to be attributed to disease or other drugs• Response to withdrawal clinically reasonable• Rechallenge not required
Possible	<ul style="list-style-type: none">• Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake• Could also be explained by disease or other drugs• Information on drug withdrawal may be lacking or unclear

Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) • Disease or other drugs provide plausible explanations
Conditional/Unclassified	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality • More data for proper assessment needed, or • Additional data under examination
Unassessable/ Unclassifiable	<ul style="list-style-type: none"> • Report suggesting an adverse reaction • Cannot be judged because information is insufficient or contradictory • Data cannot be supplemented or verified

7.2. Digitale Tabelle aller UAW-Patienten auf CD-ROM

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr. rer. nat. M. Hippus,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 18.3.2013

Anne Welzel

Danksagung

Für die Anregung zur Wahl dieses Themas und die freundliche Betreuung während der Datenerhebung und Bearbeitung sowie bei der Fertigstellung der Dissertation möchte ich mich bei Frau PD Dr. rer. nat. M. Hippius ganz herzlich bedanken. Sie war jederzeit bereit, mich bei Fragen und Problemen mit ihrem Wissen und mit themenspezifischen Materialien zu unterstützen.

Weiterhin bedanke ich mich herzlich bei Frau Dr. Anja Kwetkat für die zur Verfügungstellung des Untersuchungsmaterials und ihrer freundlichen und geduldigen Beratung in fachspezifischen Fragestellungen.

Außerdem danke ich meiner ganzen Familie, insbesondere meinem Ehemann und meinen beiden Kindern für die stetige Motivation und Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit.

Anne Welzel

Lebenslauf

Anne Welzel

Persönliche	Familienstand:	verheiratet, 2 Kinder
Daten	Geboren am:	24.12.1981
	Geburtsort:	Neuhaus am Rennweg

Ausbildung

1988 – 1992	Grundschule Steinach
1992 – 2000	1.Staatliches Gymnasium Sonneberg, Abitur
2000 – 2001	Erstes Fachsemester Lehramt Gymnasium Biologie und Chemie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
2001 – 2008	Studium der Medizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena,
Januar 2009	Hochschulabschluss

Praktisches Jahr

2/2007 – 6/2007	Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie und Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie der FSU Jena
6/2007 – 9/2007	Klinik für Innere Medizin des Sophien und Hufeland-Klinikums Weimar
10/2007 – 1/2008	Klinik für Augenheilkunde der FSU Jena
7/2008 – 1/ 2013	Doktorandin bei PD Dr. Hippus zum Thema: „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei akutgeriatrischen Patienten“
7/2008 – 6/2010	Anstellung als wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Pharmakologie und Toxikologie mit unterstützender und vertretender Funktion bei Stationsvisiten für das Pharmakovigilanzzentrum Jena

7/2010 – 12/2010	Anstellung als Wissenschaftliche Mitarbeiterin in ärztlicher Tätigkeit am Pharmakovigilanzzentrum Jena
Seit 1/2011	Ärztin in Weiterbildung an der Klinik für Innere Medizin III der FSU Jena im Fachbereich Rheumatologie/ Osteologie, Betreuung klinischer Studien
Seit 1/2013	Ärztin in Weiterbildung an der Klinik für Innere Medizin III der FSU Jena im Fachbereich Nephrologie